

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**AValiação da terapia de ressinchronização ventricular com
desfibrilador em pacientes com insuficiência cardíaca
avançada: distância inter-eletrodos e resposta terapêutica**

SERGIO AUGUSTO VEIGA LOPES

Curitiba, julho de 2024.

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**AVALIAÇÃO DA TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO VENTRICULAR COM
DESFIBRILADOR EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA:
DISTÂNCIA INTER-ELETRODOS E RESPOSTA TERAPÊUTICA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Professor Doutor Luiz César Guarita Souza
Co-orientador: Prof. Julio César Francisco

Curitiba, julho de 2024.

FOLHA INFORMATIVA

A dissertação foi elaborada no formato tradicional e de acordo com as normas para Elaboração de Dissertações e Teses do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, com citações bibliográficas e normatização de acordo com o estilo ABNT. Os procedimentos cirúrgicos no qual resultou a amostragem para esta pesquisa foram realizados no Hospital Nossa Senhora do Pilar, por equipe cirúrgica única. O projeto de pesquisa orientado pelo Prof. Dr. Luiz Cesar Guarita Souza. O discente foi bolsista da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Declaramos que não há conflito de interesse na realização da presente dissertação.

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à meu pai Vanoli José Xavier Lopes (*in memorian*), que dedicou sua vida como professor e pesquisador exemplar na área da anatomia vegetal, replicando seus conhecimentos por meio de artigos científicos e livros publicados os quais serviram de inspiração para meu ingresso na área acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço pela oportunidade de na função de médico poder mitigar o sofrimento de nosso semelhante, na medida do possível, especialmente com novas técnicas para o tratamento de afecções cardíacas, e poder, ao mesmo tempo, replicar e divulgar, de modo humilde, o conhecimento adquirido.

Agradeço à meus pais Vanoli e Amélia os quais exerceram o ofício de professores e pesquisadores na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo exemplo à ser seguido, não somente no campo técnico como também no âmbito humano.

Agradeço a minha esposa Marina, pelo companheirismo e pela ajuda incansável nos momentos mais difíceis. Agradeço ao meu filho Artur à quem muito admiro por sua retidão como pessoa, como filho exemplar e como seguidor dos caminhos de Hipócrates e Herophilus e em especial por toda ajuda que dedicou à esta tese. Agradeço também ao pequenino Tiago, que como meu segundo filho, trouxe muita leveza e amorosidade para nossas vidas, procuro pelo seu exemplo de graça e inocência trazer a meus dias revigorada leveza.

Meu profundo agradecimento ao meu padrinho Paulo Augusto Menzes da Silva, médico cirurgião geral, que me incentivou com sua sabedoria e carisma a trilhar o caminho da medicina e que nos deixou este ano rumo à pátria eterna.

Meu sincero e profundo agradecimento ao Prof. Dr Luiz Cezar Guarita Souza, com quem à oito anos divido à parceria em nossa equipe cirúrgica e que me inspira pelos seus conhecimentos técnicos, pelo excelente profissional que é e pela iniciativa de propor o desafio desta Tese exercendo o papel de orientador dedicado.

Também agradeço aos colegas e amigos Dr. Tiago Talamini, e Dra. Lise Bocchino pelo apoio técnico dispensado nesta tese, do mesmo modo, ao amigo Anderson da Silva Castro o qual dedicou horas do seu tempo ajudando nos levantamentos bibliográficos e apoio técnico. Ao Técnico de Enfermagem Leonardo Ramos, o qual dedicou seu tempo na obtenção das imagens radiológicas, as quais apresentamos nesta Tese.

EPÍGRAFE

“Pois onde estiver o vosso tesouro, ali estará também o vosso coração” (Lucas 12:34)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADHERE – *Acute Decompensated Heart Failure National Registry*

AHA/ACC – *American Heart Association/American College of Cardiology*

BNP – Peptídeo Natriurético do Tipo B

BRE – Bloqueio de Ramo Esquerdo

DATASUS – Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde

DDVE – Diâmetro Diastólico Ventricular Esquerdo

DDFVE – Diâmetro Diastólico Final Ventricular Esquerdo

Delta QRS – Valor correspondente ao cálculo QRS pré-TRC menos QRS pós-TRC

DSVE – Diâmetro Sistólico Ventricular Esquerdo

DSFVE – Diâmetro Sistólico Final Ventricular Esquerdo

D0 – Distância intereletrodos tridimensional direita

ECG – Eletrocardiograma

FE – Fração de Ejeção

FV – Função Ventricular

H1 – Distância Intereletrodos com Incidência Posteroanterior

H2 – Distância Intereletrodos Horizontal

IC – Insuficiência Cardíaca

ICFEi – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária

ICFEp – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

ICFEr – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

ICT – Índice Cardiotorácico

MLHFQ – *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*

NT-ProBNP – N-Terminal do Pró-hormônio do Peptídeo Natriurético do Tipo B

NYHA – *New York Heart Association*

OAE – Incidência Oblíqua Anterior Esquerda

P – Incidência de Perfil

PA – Incidência Posteroanterior

QRS – Complexo de QRS (ondas Q, ondas R e ondas S)

RX – Radiografia

SUS – Sistema Único de Saúde

TMO – Terapia Medicamentosa Otimizada

TRC – Terapia de Ressincronização Cardíaca

VD – Ventrículo Direito

VE – Ventrículo Esquerdo

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – MÉTODO DE CÁLCULO DA DISTÂNCIA TRIDIMENSIONAL DIRETA (D_0), UTILIZANDO O TEOREMA DE PITÁGORAS, EM DUAS RADIOGRAFIAS DE TÓRAX EM POSIÇÕES ORTOGONAIS.

FIGURA 2 – MÉTODO PARA A OBTENÇÃO DO ÍNDICE CÁRDIO-TORÁCICO (ICT).

FIGURA 3 – ÁREAS REFERENTES À PAREDE DE (VE) E EXEMPLIFICAÇÃO DA POSIÇÃO DOS ELETRODOS (PROJEÇÃO OAE 30° POR FLUOROSCOPIA DINÂMICA).

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADRO 1 – DEFINIÇÃO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, DE ACORDO COM A FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO.

QUADRO 2 – CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DOS SINTOMAS DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL DA NEW YORK HEART ASSOCIATION.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS PROSPECTIVOS RANDOMIZADOS E CONTROLADOS QUE AVALIARAM A EFICÁCIA DA TRC.

TABELA 2 – DADOS DEMOGRÁFICOS.

TABELA 3 – VALORES MÉDIOS DAS VARIÁVEIS PRÉ E PÓS O IMPLANTE DE TRC.

TABELA 4 – VALORES DAS RESPECTIVAS VARIÁVEIS EM PACIENTES RESPONDEDORES E NÃO RESPONDEDORES À TRC

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – VALORES ECOCARDIOGRÁFICOS REFERENTES ÀS VARIÁVEIS (FE), (DDFVE) E (DSFVE) NO PERÍODO PRÉ E 12 MESES PÓS IMPLANTE DE TRC.

GRÁFICO 2 – DELTA DDFVE EM PACIENTES RESPONDEDORES E NÃO RESPONDEDORES *VERSUS* DISTÂNCIA INTER-ELETODOS H2

GRÁFICO 3 – ANÁLISE DA VARIÁVEL NT-PróBNP EM PACIENTES RESPONDEDORES E NÃO RESPONDEDORES À TRC

GRÁFICO 4 – ANÁLISE DO MLHFQ ENTRE PACIENTES RESPONDEDORES E NÃO RESPONDEDORES À TRC

RESUMO

Introdução: a insuficiência cardíaca avançada desencadeia um dissincronismo eletromecânico entre a parede lateral do ventrículo esquerdo e o septo interventricular, o que tem sido apontado como preditor de mortalidade. A terapia cirúrgica de ressincronização cardíaca (TRC) tem o propósito de corrigir disfunções eletromecânicas em pacientes portadores de IC avançada. Estudos tem observado que quanto maior a distância entre os eletrodos ventriculares direito (VD) e esquerdo (VE), menor é a probabilidade de falha terapêutica à TRC. **Objetivo:** determinar se a distância intereletrodos (VD/VE) pode ser considerada um fator para a responsividade terapêutica dos pacientes submetidos à TRC. **Metodologia:** trata-se de um estudo prospectivo, com amostra de 32 pacientes com IC avançada submetidos à TRC e avaliados em período de 12 meses pós implante. Foram analisados os parâmetros ecocardiográficos como fração de ejeção (FE), diâmetro diastólico final (DDFVE) e diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE), questionário de qualidade de vida (MLHFQ), análise laboratorial de NT-PróBNP e duração do intervalo do QRS, todos estes parâmetros analisados comparativamente pré vs pós implante. As distâncias intereletrodos (VD/VE) horizontal monoplanar (H2) e tridimensional direta (D0) foram obtidas por meio de radiografia de tórax. Foram considerados respondedores os pacientes que apresentaram redução de 15% do DDFVE e ausência de reinternação pós TRC. **Resultados:** Não houve óbitos nesta série de pacientes e neste período avaliado. Entre pacientes considerados respondedores, a distância intereletrodos horizontal (H2) foi significativamente maior quando comparada com os pacientes não respondedores ($p < 0,001$). A distância (D0) não apresentou correlação estatística como preditora de desfecho ($p = 0,254$). As variáveis seguintes apresentaram diferença estatisticamente significativa, quando analisadas pré e pós implante de TRC: (FE) $p < 0,001$; (DDFVE) $p < 0,001$; (DSFVE) $p < 0,001$; (MLHFQ) $p = 0,0002$; (NT-PróBNP) $p = 0,004$ e (QRS) $p < 0,001$, demonstrando melhora de desfecho laboratorial, clínico e ecocardiográfico. Os pacientes considerados respondedores apresentaram melhora significativa nas variáveis (FE) $p < 0,001$, (DDFVE) $p = 0,006$, (DSFVE) $p < 0,001$, (MLHFQ) $p < 0,001$ e (NT-PróBNP) $p < 0,006$, exceto para a variável (QRS) $p = 0,289$. A análise do Delta DDFVE (diferença entre os diâmetros diastólicos pré e pós-implante) demonstrou que quanto maior a redução do DDFVE pós implante, maior é a correlação com aumento da distância H2 intereletrodos ($p = 0,001$). **Conclusões:** 65,62% dos pacientes submetidos a TRC + CDI foram considerados respondedores com visualização de melhora da FE e redução dos volumes ventriculares, o que foi corroborado com redução dos níveis marcador NT-PróBNP e melhora da qualidade de vida dos pacientes. A maior distância intereletrodos (VD/VE) H2 foi considerada fator preponderante para resposta terapêutica à TRC e sugere-se que esta variável possa ser um provável preditor para responsividade à terapia de ressincronização cardíaca, podendo influenciar e otimizar de modo significativo a técnica de implante do dispositivo.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Ressincronização cardíaca; Distância entre eletrodos.

ABSTRACT

Introduction: Heart failure (HF) refers to a clinical syndrome resulting in structural damage to the heart, causing symptoms that result in a high lethality rate. Advanced HF triggers electromechanical dyssynchrony between the left ventricular lateral wall and the interventricular septum, which has been identified as a predictor of mortality. Cardiac resynchronization therapy (CRT) aims to correct electromechanical dysfunction in patients with advanced HF. Several factors may influence the patient's response to CRT. Studies have shown that the greater the distance between the right ventricular (RV) and left ventricular (LV) electrodes, the lower the probability of therapeutic failure with CRT. **Objective:** This study aims to determine whether the inter-electrode distance (RV/LV) can predict the therapeutic responsiveness of patients undergoing CRT. **Methodology:** This is a prospective study with a sample of 32 patients with advanced HF undergoing CRT and evaluated over 12 months post-implantation. Interlead measurements (RV/LV) in horizontal (H2) and direct three-dimensional (D0) dimensions were obtained through chest radiography and considered predictive or explanatory variables. Echocardiographic variables: Ejection fraction (EF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), NT-ProBNP, and QRS duration, were considered pre-and post CRT implantation. Responsiveness outcome variables were also compared before and after CRT implantation. **Results:** There were no deaths in this series of cases. Among patients considered responders, the interlead distance was significantly greater when compared to non-responders ($p < 0,001$). The D0 distance did not present a statistical correlation as a predictor of outcome ($p = 0,245$). The following variables showed a statistically significant difference when analyzed pre and pos CRT implantation: (EF) $p < 0,001$; (LVEDD) $p < 0,001$; (LVESD) $p < 0,001$; (MLHFQ) $p = 0,0002$; (NT-ProBNP) $p < 0,004$ e (QRS) $p < 0,001$, demonstrating improvement in laboratory, clinical and echocardiographic outcomes. Patients considered responders showed significant improvement in the variables: (EF) $p < 0,001$, (LVEDD) $p = 0,006$, (LVESD) $p < 0,001$, (MLHFQ) $p < 0,01$ e (NT-ProBNP) $p < 0,006$, except for variable (QRS) $p = 0,289$. Delta LVEDD (difference in diastolic diameters pre and pos implant), demonstrated that the greater the reduction in LVESD post-implantation, the greater the correlation with the increase in interlead H2 distance. **Conclusions:** 65,62% of the sample was considered responsive to therapy, with improvement in EF and reduction in ventricular volumes, which was corroborated with the reduction in NT-ProBNP marker levels and improving the quality of life of patients. The greater H2 (RV/LV) interlead distance was considered a preponderant factor for therapeutic response and it is suggested that this variable may be a likely predictor for therapeutic responsivity, which can significantly influence and optimize the device technique.

Keywords: Heart failure; Cardiac resynchronization; Interlead distance.

RESUMO POPULAR

As doenças do coração apresentam grande prevalência nos dias atuais. Entre as doenças mais comuns que acometem coração encontra-se a insuficiência cardíaca. Esta patologia traduz-se por disfunção do coração com perda de força contrátil e aumento da área cardíaca.

Esta condição tem como consequência o desenvolvimento da chamada dissincronia cardíaca, ou seja, uma alteração do sistema de condução elétrica do coração que resulta em uma perturbação nos tempos de contração entre as paredes do coração, e como consequência uma piora clínica do paciente.

Para tratar este desarranjo elétrico nos corações com insuficiência cardíaca realizamos o implante cirúrgico de eletrodos, que quando posicionados em áreas específicas do coração diminuem esta dissincronia entre as paredes do coração, melhorando, deste modo, a força contrátil e minimizando os sintomas clínicos do paciente (este tratamento denomina-se Terapia de Ressincronização Cardíaca).

Também observamos que com o passar do tempo, após o implante deste dispositivo composto por eletrodos, o coração pode diminuir o seu tamanho, restaurando grande parte de sua função, com adequado benefício para o paciente.

A questão que nos levou a conduzir este projeto advém do fato de que nem todo paciente que apresenta indicação para este tratamento, apresenta melhora após o implante, sendo que 30% não são respondedores à terapia.

Deste modo alguns autores na literatura médica propõem que a distância anatômica entre estes eletrodos pode ser um fator preditor de resposta ao tratamento realizado.

Alguns autores argumentam que quanto maior a distância entre os eletrodos, maior é a resposta ao tratamento, diminuindo a porcentagem de pessoas não respondedoras à ressincronização.

Diante da discussão conduzimos este estudo, que incluíram 32 pacientes que foram submetidos à terapia de ressincronização cardíaca e observamos que existe uma possível correlação entre maiores distâncias anatômicas dos eletrodos e uma melhor responsividade ao tratamento.

Como conclusão deste estudo, sugere-se que o cirurgião tenha atenção em otimizar a maior distância possível entre os eletrodos do ventrículo direito e esquerdo.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. JUSTIFICATIVA	18
3. HIPÓTESE.....	18
4. OBJETIVOS	18
4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
5. REVISÃO DE LITERATURA.....	20
5.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	20
5.2 ALTERAÇÕES NEURO-HORMONAIS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	22
5.3 TRATAMENTO CLÍNICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	24
5.4 TRATAMENTOS CIRÚRGICOS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	26
5.5 DISSINCRONIA CARDÍACA	28
5.6 ESTUDOS RELACIONADOS AO IMPLANTE DE RESSINCRONIZADOR.....	28
6. MÉTODOS.....	34
6.1 AMOSTRA.....	34
6.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	34
6.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA RESSINCRONIZAÇÃO VENTRICULAR	35
6.4 CRITÉRIOS DE RESPONSIVIDADE PARA TRC.....	35
6.5 ANÁLISE ECOCARDIOGRÁFICA	35
6.6 ANÁLISE DA DURAÇÃO DO QRS	36
6.7 CÁLCULO DA DISTÂNCIA INTER-ELETRODOS.....	36
6.8 ANÁLISE LABORATORIAL DO NT-PRÓBNP	39
6.9 ANÁLISE DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA	39
6.10 TÉCNICA DE IMPLANTE	39
6.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
7. RESULTADOS	42
7.1 PACIENTES RESPONDEDORES E NÃO-RESPONDEDORES.....	45
8. DISCUSSÃO	50
9. CONCLUSÕES.....	55
10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	56
11. REFERÊNCIAS.....	58
12. ANEXOS.....	67

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) se refere a uma síndrome clínica causada por fatores congênitos ou adquiridos que resultam em dano estrutural ou funcional do coração, ocasionando uma série de sintomas e sinais que apresentam como consequência um decréscimo na qualidade de vida e alto índice de letalidade. A IC afeta cerca de 2% de todos os adultos nas nações desenvolvidas e cerca de 10% dos adultos acima de 65 anos de idade. Estima-se que atualmente a insuficiência cardíaca tenha uma prevalência de 20 milhões de pessoas no mundo (FAUCI, 2008; HUST & FUSTER, 2011).

No Brasil, a IC apresentou nos últimos 10 anos uma taxa de internação entre 3,18% e 3,71%, com índice de óbitos entre 5,41% e 6,97% (ALBANESI FILHO, 2005).

Apesar de todo arsenal terapêutico existente, a insuficiência cardíaca continua sendo uma doença progressiva e se não tratada de forma adequada, 30 a 40% dos pacientes em classe funcional III ou IV de NYHA evoluem para óbito no final de dois anos (HUSTER & FUSTER, 2011).

O tratamento clínico otimizado, o advento de novos medicamentos e os procedimentos cirúrgicos destinados ao tratamento da insuficiência cardíaca resultaram em um grande avanço na condução da doença nas últimas duas décadas. Nesse período, várias opções terapêuticas surgiram com a intenção de tratar ou prevenir os sintomas da insuficiência cardíaca (FAUCI, 2008).

O tratamento cirúrgico direcionado à IC, consiste nas cirurgias de revascularização miocárdica nos casos de cardiomiopatia isquêmica, aneurismectomia do ventrículo esquerdo, plastia ou troca valvar mitral, implante de cardio-desfibriladores, terapia de ressincronização cardíaca (TRC), dispositivos de assistência circulatória mecânica e até mesmo o transplante cardíaco, dependendo da etiologia, do estágio da doença e da severidade do caso (WALTER & HETZER, 2013).

A ressincronização cardíaca tem o propósito de corrigir disfunções eletromecânicas em pacientes portadores de IC avançada, sendo uma alternativa terapêutica que surgiu após ser

observado que alterações de bloqueio de ramo esquerdo estão associadas ao dissincronismo ventricular (JÚNIOR, STIVAL & LOPES, 2014; WALTER & HETZER, 2013).

Os dissincronismos podem ser do tipo interventricular, que ocorre entre os ventrículos direito e esquerdo, por atraso do tempo de contração ventricular, que por consequência leva a um atraso entre o tempo de ejeção aórtico e pulmonar. Também pode ser do tipo intraventricular do ventrículo esquerdo, devido ao atraso na condução elétrica da parede posterolateral com relação ao septo interventricular, podendo ter como consequência a perda de eficiência da ejeção dessa câmara. Um terceiro tipo de dissincronismo mecânico que pode ocorrer, se refere ao atrioventricular que pode surgir devido ao alargamento do intervalo atrioventricular ou por ausência de condução do nó atrioventricular (SCORZONI FILHO, 2018).

O estudo CARE-HF (*Cardiac Resynchronization – Heart Failure*) foi o primeiro estudo desenhado para testar a hipótese de que a Terapia de Ressincronização Cardíaca isolada poderia melhorar a sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca. Durante o seguimento médio de 29 meses, houve redução da mortalidade total do grupo da TRC. Ficou assim evidente que o uso racional da terapia de ressincronização cardíaca para o tratamento da insuficiência cardíaca severa, tem por objetivo realizar a sincronia entre o VD e o VE, melhorando a função ventricular (ROCHA et al., 2017).

Baseados nos atuais critérios de indicação para implante de dispositivos eletrônicos, estima-se que atualmente entre 5 e 10% dos casos de IC são candidatos para terapia de ressincronização cardíaca. Apesar dessa proporção ser aparentemente pequena entre os pacientes com IC crônica, segundo dados da *Euro Heart Failure Survey*, considera-se que 400 pacientes por milhão por ano são candidatos reais a TRC (VARDAS et al., 2007).

Vários estudos demonstraram que a terapia de ressincronização cardíaca não apenas melhora a função clínica do paciente, mas também apresenta consequências no remodelamento ventricular (CAZEAU et al., 1994; YU et al., 2002).

No entanto, um significativo número de pacientes não apresenta benefícios com a terapia de ressincronização. Aproximadamente um terço dos pacientes se mantêm não respondedores à terapia de ressincronização cardíaca. Dois fatores principais podem influenciar na

possibilidade de resposta do paciente à terapia de ressincronização cardíaca: a programação do dispositivo e uma posição não adequada do eletrodo ventricular esquerdo (AURICCHIO et al., 2002; ABRAHAM et al., 2009) e (BIRNIE & TANG, 2006).

Preferencialmente, opta-se pela localização do eletrodo do ventrículo esquerdo na posição lateral ou mais precisamente na posição do ramo posterolateral do seio coronário. Essa técnica está baseada em estudos, os quais demonstraram que a posição posterolateral do eletrodo do ventrículo esquerdo apresentou melhora hemodinâmica quando comparado com a posição anterior do eletrodo (BUTTER et al., 2001).

Tem sido observado também que quanto maior a distância anatômica entre os eletrodos ventriculares direito e esquerdo, menor é o índice de falha terapêutica à TRC (MERCHANT et al., 2010).

2. JUSTIFICATIVA

Pelo fato de aproximadamente 30% dos pacientes submetidos à TRC serem considerados não respondedores, se faz necessário estabelecer qual é a melhor distância entre os eletrodos implantados no VD e no VE para que haja benefício funcional pós-TRC.

3. HIPÓTESE

A distância intereletrodos pode ser um preditor na resposta terapêutica em pacientes portadores de IC avançada e submetidos ao implante de TRC?

4. OBJETIVO GERAL

Este estudo tem por objetivo determinar se a distância intereletrodos (VD/VE) pode ser considerada um fator para a responsividade terapêutica dos pacientes submetidos à TRC.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Definir qual a porcentagem de pacientes que foram considerados respondedores e não-respondedores ao tratamento proposto
- b) Comparar os parâmetros ecocardiográficos de FE, DDFVE e DSFVE pré e pós-implante e entre pacientes considerados respondedores e não respondedores à TRC
- c) Comparar as análises dos questionários de qualidade de vida (MLHFQ) pré e pós-implante e entre pacientes considerados respondedores e não respondedores à TRC
- d) Comparar os valores laboratoriais de NT-PróBNP pré e pós implante e entre pacientes considerados respondedores e não-respondedores à TRC
- e) Comparar a duração do intervalo QRS, ao ECG entre os pacientes respondedores e não-respondedores, nos períodos pré e pós implante

- f) Correlacionar o DDFVE no período pré e pós implante (Delta DDFVE) entre os pacientes respondedores e não respondedores com a distância inter-eletrodos H2
- g) Correlacionar a distância intereletrodos (VD/VE) D0 e H2 entre pacientes considerados respondedores e não-respondedores à TRC

5. REVISÃO DE LITERATURA

5.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Estima-se que a cada ano 6,3% das internações por IC evoluem para óbito só no estado de São Paulo. No Brasil a IC é responsável por 6% dos óbitos e 2,6% do total de hospitalizações. De acordo com Mesquita et al. (2021), esses resultados contribuem para que 3% dos recursos do Sistema Único de Saúde – SUS sejam destinados unicamente às hospitalizações e reabilitação deste contingente de pacientes (LESYUK et al., 2018).

Segundo registros do Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde – DATASUS, nos últimos quatro anos a insuficiência cardíaca gerou um gasto de 1,4 bilhões em hospitalizações e 77.290 pessoas evoluíram à óbito, sendo 47% na região sudeste (ABREU, 2013).

A insuficiência cardíaca apresenta sua taxa de incidência crescente ao longo dos anos, tratando-se de afecção com elevada morbimortalidade, atingindo prevalência mundial de 37 milhões de pessoas a cada ano (MESQUITA et al., 2021).

Existem dois tipos primordiais de insuficiência cardíaca – a sistólica e a diastólica, – e demonstraram a diferenciação dos seus aspectos anátomo-fisiológicos. A primeira ocorre quando existe déficit de contração ventricular, aumento nas câmaras cardíacas e prejuízo na fração de ejeção; já a segunda ocorre quando existe prejuízo no relaxamento das câmaras cardíacas, com aumento na resistência de enchimento ventricular FEDERMANN et al., 1994).

A insuficiência cardíaca pode ser caracterizada de acordo com a fração de ejeção seguindo os parâmetros: preservada ($>50\%$ - ICFEp); reduzida ($<40\%$ ICFEr) e intermediária (40 e 49% - ICFEi). A maioria dos grandes estudos com pacientes portadores de IC diferenciam seus grupos clínicos de acordo com a fração de ejeção (ROHDE et al., 2018) (**QUADRO 1**).

QUADRO 1 – DEFINIÇÃO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, DE ACORDO COM A FRAÇÃO DE EJEÇÃO DE VENTRÍCULO ESQUERDO.

Tipo	ICFEr	ICFEi	ICFEp
Função ventricular	ICFE <40%	FEVE 40 – 49%	FEVE ≥50%
Biomarcadores	BNP e NT-proBNP elevados*	BNP e NT-proBNP elevados*	BNP e NT-proBNP elevados*
Ecodopplercardiograma	Alteração estrutural e disfunção sistólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica

* BNP > 35-50 pg/mL ou NT-proBNP > 125pg/mL.

LEGENDA: BNP= peptídeo natriurético do tipo B; FEVE= Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFEr= insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEi= insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFEp= insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NT-proBNP= fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B.

FONTE: Rohde et al. (2018).

Em 1902, a *New York Heart Association - NYHA* publicou uma classificação funcional para a insuficiência cardíaca, a qual é considerada a mais utilizada até os dias atuais para prever prognóstico e sobrevida de pacientes acometidos pela doença. Trata-se de uma avaliação de parâmetros clínicos que também auxilia no manejo dos pacientes acometidos pela doença.

Análises dos resultados dos estudos *CONSENSUS* e *SOLVD* que avaliaram, pacientes em CF III/IV, II/III e IV, demonstraram que quanto mais avançada a classificação funcional em pacientes com IC, menor é o tempo de sobrevida.

QUADRO 2 – CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DOS SINTOMAS DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL DA NEW YORK HEART ASSOCIATION.

Classe	Definição	Descrição geral
I	Ausência de sintomas	Assintomático
II	Atividades físicas habituais causam sintomas. Limitação leve.	Sintomas leves
III	Atividades físicas menos intensas que os habituais causam sintomas. Limitação importante, porém, confortável no repouso	Sintomas moderados
IV	Incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas no repouso	Sintomas graves

FONTE: Adaptado de Rohde et al. (2018) apartir do “The Criteria Committee of the New York Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th Edition. Boston: Brown, 1994.

Assim como a classificação de NYHA determina prognóstico em pacientes com IC, o marcador laboratorial NT-PróBNP, também demonstra ser um preditor de evolução entre os pacientes com IC avançada.

O NT-PróBNP é um peptídeo natriurético do tipo B, da classe dos neuro-hormônios sintetizado no miocárdio atrial e ventricular, que apresenta relação direta com a descompensação por IC. O *Trial* MADIT-CRT, avaliou risco de descompensação cardíaca por IC ou morte em pacientes alocados no grupo TRC, demonstrando que pacientes que apresentam alto níveis de NT-PróBNP estavam associados à significativo risco maior de 68% de descompensação cardíaca ($p=0,007$) e de evolução para óbito em 58% ($p=0,02$) (MOSS et al., 2003).

5.2 ALTERAÇÕES NEURO-HORMONAIS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Nos pacientes que desenvolvem IC, o sistema renina angiotensina aldosterona (RAA) apresenta-se estimulado e como consequência desta alteração hormonal, encontramos aumento nos níveis pressóricos sistêmico, vasoconstrição periférica, níveis de aldosterona elevados e aumento do tônus simpático (D'ELIA et al., 2017).

Estas alterações neuro-hormonais em conjunto apresentam potencial de desencadear um remodelamento cardíaco negativo e perda da eficiência ventricular (SERRI et al., 2017).

No entanto dispomos de alguns mecanismos compensatórios, como é o caso do sistema natriurético peptídeo (NP), que nos casos de IC avançada este mecanismo se apresenta insuficiente para se contrapor à ativação do sistema RAA.

Estudos demonstram que a enzima neprilisina apresenta potencial de degradar os NPs, mesmo em condições em que exista uma hiper-estimulação do sistema RAA (McMURRAY et al., 2014).

Deste modo, a manutenção do sistema neurohormonal ativado apresenta um papel importante na progressão da insuficiência cardíaca (NAGELE et al., 2022).

Francis, em seu estudo, demonstrou de modo interessante, que a ativação neuro-endócrina na IC inicia-se assim que o ventrículo esquerdo começa a apresentar os primeiros sinais de disfunção, antes mesmo do desenvolvimento de sinais e sintomas clínicos relacionados à IC (FRANCIS et al., 1984).

A ativação do sistema nervoso simpático, apresenta um papel preponderante na fisiopatologia da IC, uma vez que se observa um excesso de catecolaminas circulantes que são diretamente responsáveis pela vasoconstrição periférica excessiva, taquicardia persistente e assim apresentando também potencial arritmogênico. Este potencial arritmogênico possivelmente está relacionado aos níveis de norepinefrina plasmática acima de 600pg/ml e desta forma, tem sido apontados como indicadores de mal prognóstico e piora de sobrevida nos pacientes com ICC (MANOLIS et al., 2023; RECTOR et al., 1987).

Estudos propõem que um aumento no estímulo do SNC na IC pode desencadear uma redução na densidade de receptores beta-adrenérgicos à nível do miocárdio disfuncionante, o que pode resultar em perda importante da resposta inotrópica do coração (BRISTOW et al., 2004; HEINSIMER et al., 1983).

Outra importante via neuro-hormonal ativada na IC é o sistema Arginina-vasopressina, que participa ativamente da progressão da disfunção cardíaca devido ao aumento da expressão dos receptores V1 e V2, os quais encontram-se no ducto coletor renal e são responsáveis predominantemente pelo efeito vasopressor da vasopressina. A ativação do receptor V1 contribui para o aumento da vasoconstrição, aumentando como consequência a pós-carga e resultando no desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda. Já a ativação dos receptores V2 pode resultar em retenção hídrica, edema e hiponatremia, o qual é preditor de mal prognóstico na IC avançada (IOVINO et al., 2018; GOLDSMITH et al., 2019).

O sistema renina-angiotensina, apresenta um papel preponderante no desenvolvimento fisiopatológico da IC. A hiperestimulação do sistema também desencadeia retenção de sódio seguida por retenção hídrica, aumentando a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. A angiotensina é capaz de aumentar a pressão arterial por meio de dois mecanismos: vasoconstrição periférica e diminuição da excreção renal de sódio, sendo que o excesso de formação de angiotensina II está diretamente relacionado ao desenvolvimento de fibrose no músculo cardíaco, aumentando ainda mais os eventos deletérios no sistema cardíaco-circulatório.

A angiotensina II também é capaz de acentuar a desordem neuro-hormonal, estimulando o aumento da norepinefrina e também a produção de aldosterona pelo córtex adrenal (GOLDSMITH et al., 2019; WONG et al., 2004; MIRZOYEV et al., 2005; PITT et al., 2014).

O conjunto das pesquisas parece documentar que a atividade adrenérgica representa fator preponderante no remodelamento ventricular, considerada por alguns autores, como maior do que o papel exercido pelo do sistema renina angiotensina, principalmente nas formas mais sintomáticas da doença (PASCUAL-FIGAL et al., 2021).

5.3 TRATAMENTO CLÍNICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Estudos têm demonstrado que medicamentos que modificam o remodelamento ventricular, prevenindo ou evitando a dilatação das câmaras cardíacas na IC, estão associadas à melhor evolução dos pacientes (DARGIE et. al., 2001).

Estudos experimentais mostraram que betabloqueadores, bloqueadores da aldosterona e inibidores do sistema renina-angiotensina previnem a dilatação cardíaca, já os medicamentos: hidralazina e digital não apresentaram a mesma eficácia (SULLEBARGER et al., 1998).

Desta forma, evidências clínicas e experimentais sugerem que medicamentos que atuem no sistema renina – angiotensina - aldosterona e no sistema simpático têm papel preponderante na melhora clínica dos pacientes (KHATTAR et al., 2001)

Os inibidores da ECA, como demonstrado nos estudos SOLVD, reduziram a velocidade de progressão da dilatação ventricular esquerda, e quando consideradas as formas iniciais de IC, promoveram regressão do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. As pesquisas com os bloqueadores dos receptores da angiotensina II mostraram que estes medicamentos também interferiam benéficamente no remodelamento ventricular (FEITOSA et. al., 2000; PFEFFER et al., 1992; VASAN et al., 1997).

Já o estudo *V-HeFT I* demonstrou reversão do remodelamento no grupo tratado com hidralazina e nitrato, assim como, no grupo tratado com enalapril (VASILIKI, et al., 2009; CINTRON et al., 1993).

Em análise randomizada e controlada o *TRIAL ELITE-II* apresentou 3152 pacientes com IC sintomática, os quais receberam ou losartana ou captopril. O desfecho primário do estudo foi mortalidade por todas as causas. Em contraste, não houve melhora da sobrevida de pacientes que receberam losartana comparado com captopril (11,7% vs 10,4%) (PITT et al., 2000).

Deste modo os BRA apresentam indicação no tratamento da IC no grupo de pacientes que não toleram a administração dos inibidores da ECA (DUNLAP & PETERSON, 2002).

Alguns estudos revelaram que os betabloqueadores têm proporcionado uma reversão mais intensa da dilatação cardíaca quando comparado aos inibidores da ECA, provavelmente pela redução da atividade adrenérgica aumentada, pois este fator parece ter um papel preponderante no remodelamento ventricular. Outros estudos demonstram que os beta bloqueadores também reduziram todas as causas de mortalidade dos pacientes com IC (COH et al., 2000; HEIDENREICH et al., 2014).

Se com os inibidores da ECA há prevenção da dilatação ventricular e discretos aumentos da fração de ejeção, com os betabloqueadores a redução dos diâmetros ventriculares é bastante expressiva, bem como o aumento da fração de ejeção (HOSHIKAWA et al., 2011).

Dentre os medicamentos mais recentes para o tratamento da insuficiência cardíaca destaca-se o Sacubitril-valsartana, que é o primeiro representante de uma nova classe de fármacos que apresenta dois mecanismos de ação simultâneos: inibindo os receptores da enzima neprilisina e os receptores de angiotensina. O estudo *PARADIGM-HF* demonstrou um claro benefício do Sacubitril/Valsartana comparado com o enalapril com redução de 20% de risco relativo quando considerando o desfecho primário combinado morte e hospitalização (PASCUAL-FIGAL et al., 2021; CORREIA & ANIS RASSI, 2016).

Estes resultados sugerem que o Sacubitril-valsartana pode apresentar resultados superiores ao enalapril em relação à mortalidade, embora a ressalva que apenas 1% dos pacientes no estudo estavam em classe funcional IV e que na população negra os desfechos entre enalapril e Valsartana-sacubitril foram similares (McMURRAY et al., 2014).

Os inibidores SGLT2 (sódio-glicose co-transportador 2) inicialmente foram introduzidos no tratamento da diabetes mellitus tipo 2. Estudos como o DAPA-HF, não somente demonstraram que o uso dos inibidores SGLT2 eram seguros em pacientes com insuficiência cardíaca mas também estavam associados a redução na mortalidade cardiovascular quando comparado com placebo. Os resultados apontaram a redução do número de hospitalizações por IC descompensada e proteção da função renal, demonstrando 1,2% de deterioração da função renal em usuários de dapaglifozina vs 1,6% em paciente com placebo ($p=0,17$) (McMURRAY et al., 2019).

Entre os diversos mecanismos de ação desta classe de medicamentos encontram-se: aumento da natriurese, inibição do sistema nervoso simpático, redução do estresse oxidativo e melhora da função vascular (MARTINS et al. 2021).

5.4 TRATAMENTOS CIRÚRGICOS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O transplante cardíaco é considerado atualmente a melhor opção para pacientes refratários ao tratamento da IC. O Primeiro transplante cardíaco foi realizado por Christian Barnard em 1967. Embora a questão técnica tenha sido um sucesso, a rejeição do enxerto foi fator limitante na propagação do procedimento. Com a descoberta da ciclosporina deu-se início à era moderna do transplante cardíaco. No entanto, existem limitações à sua realização como a escassez de doadores, a disfunção primária do enxerto e ainda a rejeição, tanto do tipo humoral como celular, apesar do uso dos imunossupressores mais eficazes (CAMELI et. al., 2022).

Os procedimentos cirúrgicos realizados na valva mitral, quer seja a plastia proposta por Bolling (2001) ou a troca da valva mitral proposta por Buffolo (2000), apresentaram resultados bastante animadores com melhora da fração de ejeção pós plastia mitral em pacientes com miocardiopatia avançada e também melhora da sobrevida e da classe funcional dos pacientes. (BUFFOLO et al., 2000).

Outra opção para o tratamento dos pacientes com IC é a reconstrução cirúrgica ventricular esquerda, ou aneurismectomia de ventrículo esquerdo, especialmente nos pacientes com etiologia isquêmica e infarto transmural do ventrículo esquerdo (SERRANO et al., 2010).

O *STICH Trial* randomizou pacientes selecionados para revascularização cirúrgica do miocárdio isoladamente e pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio associado à aneurismectomia ventricular esquerda. Os achados deste estudo demonstraram que a reconstrução ventricular combinada à cirurgia de revascularização reduziu o volume diastólico final do ventrículo esquerdo, apesar deste achado anatômico não estar associado à redução de morte ou hospitalização (CARSON et al., 2013).

O *RESTORE Trial* analisou uma amostra de pacientes pós-infarto do miocárdio, os quais foram submetidos à aneurismectomia ventricular esquerda e concluíram que a restauração da anatomia elíptica original do VE, aumentou a função ventricular, tornando-se um tratamento efetivo nos pacientes com miocardiopatia isquêmica, demonstrando que 78% da amostra estava livre de re-hospitalização no período de cinco anos (ATHANAULEAS et al., 2004).

A assistência ventricular mecânica também demonstrou ser uma alternativa em pacientes portadores de IC avançada. O estudo *REMATCH* apresentou pacientes com IC em classe funcional IV os quais não eram elegíveis para transplante e que foram randomizados para receber assistência circulatória ventricular esquerda totalmente implantável ou tratamento clínico otimizado (TCO). O Grupo que recebeu assistência circulatória mecânica foi associado com redução em 48% da mortalidade quando comparado com pacientes que receberam TMO (ROSE et. al., 1999).

A ressincronização cardíaca em pacientes com IC avançada foi inicialmente proposta por Cazeau et al. (1994), há cerca de três décadas e neste período as limitações técnicas incluíam a toracotomia lateral para o implante do eletro ventricular esquerdo. O uso do seio coronário e o domínio da técnica para implante do eletrodo em veias tributárias do seio coronário diminuíram os eventos adversos e os riscos inerentes à toracotomia esquerda (MERCHANT et al., 2010; CAZEAU et al., 1994).

Obteve-se também melhores resultados quando o eletrodo ventricular esquerdo começou a ser posicionado na parede ântero-ateral do ventrículo esquerdo, pois houve redução na pré-carga ventricular, aumento o tempo de enchimento ventricular e diminuição da discinesia septal, aumentando a eficiência ventricular e melhorando o débito cardíaco em pacientes com IC avançada LEYVA et al., 2014; NISAM et al., 2014).

5.5 DISSINCRONIA CARDÍACA

O conceito de dissincronia eletromecânica ventricular surgiu em meados dos anos 1990 e, desde então, muitos estudos demonstraram o seu papel na gênese da insuficiência cardíaca (ABREU, 2013; BLEEKER et al., 2006).

De acordo com os autores o bloqueio do ramo esquerdo (BRE) está presente em aproximadamente um terço dos pacientes com insuficiência cardíaca. Este dado evidencia o dissincronismo eletromecânico entre a parede lateral livre do ventrículo esquerdo e o septo interventricular e desta forma, tem sido considerado como um forte preditor independente da morbimortalidade cardíaca (PÉREZ-RIERA et al., 2018).

É importante salientar que existem três tipos de dissincronia: (1) a atrioventricular, que traduz-se por atraso de contração entre os átrios e os ventrículos capaz de ocasionar regurgitação mitral diastólica, redução nos tempos de enchimentos ventriculares, além de perda da contribuição da contração atrial no enchimento ventricular; (2) a dissincronia inter-ventricular, que diz respeito ao atraso de contração entre os dois ventrículos e o consequente prejuízo para a movimentação do septo inter-ventricular, aumento da regurgitação mitral funcional, diminuição do enchimento ventricular e do débito cardíaco; e, por fim, (3) a dissincronia intra-ventricular, resultando na incoordenação do processo de ativação ventricular a partir de contrações precoces e tardias de diferentes segmentos do miocárdio, resultando em disfunção sistólica, redução do débito cardíaco, aumento do volume diastólico final e estresse do miocárdio (LECLERCQ & HARE, 2004; ABREU, 2013).

5.6 ESTUDOS RELACIONADOS AO IMPLANTE DE RESSINCRONIZADOR VENTRICULAR

A associação entre bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e perda de contração septal, assim como o atraso do tempo de enchimento diastólico por dissincronismo começaram a ser demonstrados na década de 1980 por meio da ventriculografia e estudo cintilográfico, que

evidenciaram a alteração da contração regional das câmaras cardíacas (LEYVA, NISAM & AURICCHIO, 2014; GRINES et al., 1989).

A primeira estimulação biventricular ocorreu em 1979 e tinha como finalidade avaliar arritmias. Em 1987, Mower patenteou o conceito de “estimulação biventricular”, focando no tratamento da insuficiência cardíaca (BEFELER et al., 1979; BAKKER et al., 2000).

Em 1994, Cazeau descreveu o sistema de estimulação quatro câmaras – que reduzia a pressão capilar pulmonar de enchimento e aumentava o débito cardíaco. O grupo de Daubert et al. (1998), posteriormente, descreveu o implante de ressincronizador totalmente transvenoso, aumentando o arsenal cirúrgico e impulsionando a TRC (LECLERCQ et al., 2002).

Daubert et al. (1998) analisaram o conceito de assincronia cardíaca, definindo como uma propagação heterogênea da atividade elétrica do coração, que ocorre como consequência de uma degeneração progressiva focal e global do miocárdio.

Leclercq apresentou o estudo piloto com marcapasso biventricular para tratamento da insuficiência cardíaca avançada, na qual citaram como indicação o atraso na condução inter-ventricular e intraventricular do estímulo elétrico (LECLERCQ et al., 2002).

Desse modo, o objetivo fisiopatológico da ressincronização atrioventricular e inter-ventricular é o remodelamento reverso do ventrículo esquerdo, a redução da insuficiência mitral, a melhora do controle autonômico cardiovascular periférico e melhora do controle neuro-hormonal (DA CUNHA et al., 2007).

O primeiro estudo randomizado para avaliação dos benefícios da TRC em pacientes com IC – moderada a grave – foi o *PATH-CHF*, que demonstrou considerável ganho de qualidade de vida ao paciente quando a estimulação ventricular esquerda estava ativada (AURICCHIO et al., 1999).

O *MUSTIC Trial* foi o primeiro grande estudo a evidenciar benefícios clínicos com o advento da TRC. Esse estudo randomizado mostrou significativo ganho na distância do teste de caminhada de seis minutos, melhora na qualidade de vida e melhora no consumo de oxigênio em pacientes submetidos à terapia de CRT. O *MUSTIC* foi o primeiro estudo a demonstrar

melhora clínica. Embora não apontasse impacto na mortalidade, abriu caminho para novos estudos randomizados (CLELAND & DAUBERT et al., 2005).

O estudo *MIRACLE* incluiu pacientes com critério semelhante ao *MUSTIC*, porém com QRS maior ou igual a 130mm. Todos os pacientes receberam implante de ressincronizador e foram randomizados para estimulação biventricular ou sem estimulação por seis meses de seguimento. Houve aumento significativo na distância percorrida antes dos três meses de evolução nos pacientes com ressincronizador implantado. O estudo *MIRACLE* concluiu que a TRC reduziu os desfechos secundários combinados de hospitalização por IC e morte (ABRAHAM et al., 2002).

Mais tarde, o estudo *COMPANION* teve por objetivo identificar a redução de morbimortalidade incluindo como desfecho primário combinado de morte ou hospitalização por qualquer causa. O estudo tinha três braços de tratamento: pacientes randomizados para terapia medicamentosa otimizada (TMO), TMO associada à TRC, e TMO associado à TRC com cardioversor-cardiodesfibrilador implantável (CDI). Após um ano, os pacientes submetidos à TRC associado ao CDI, tiveram redução significativa na mortalidade de uma forma geral quando comparado aos pacientes submetidos apenas ao TMO. Dessa forma, estudos sobre TRC associados à CDI começaram a sugerir um melhor benefício clínico para os pacientes (BRISTOW et al., 2004).

O estudo *CARE-HF* demonstrou que a TRC reduz a mortalidade, mesmo na ausência do cardioversor-cardiodesfibrilador implantável (CLELAND et al., 2001).

Cheuk-Man Yu, demonstrou por um doppler tissular, a evidência de remodelamento reverso ventricular por TCR, estimulando as regiões de maior atraso na contração ventricular (YU et al., 2002).

O Registro Nacional de Insuficiência Cardíaca Descompensada Aguda - ADHERE comparou pacientes com insuficiência cardíaca de QRS ≥ 120 mm e fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 35\%$, submetidos à TRC-CDI, com pacientes que não foram submetidos a implante de desfibrilador implantável. O uso de TRC-CDI foi associado ao menor risco de mortalidade e internação hospitalar (FONAROW et al., 2003).

Os estudos de Sogaard et al. (2002) e Araújo e Rivetti (2014) demonstraram que pacientes submetidos a TRC apresentam aumento da fração de ejeção a longo prazo de $21,7 \pm 18\%$ e concomitante diminuição do DSFVE e DDFVE, tornando evidente o remodelamento reverso do ventrículo esquerdo pós-tratamento (SOGAARD et al., 2002; ARAÚJO & RIVETTI, 2014).

Reuter et al. (2002) demonstram que após 12 meses de evolução da terapia de TRC o score de qualidade de vida apresentou melhora significativa com valores de 52 ± 21 pts. pré-implante para 32 ± 18 pts. pós-implante. A duração do intervalo do QRS também resultou em estreitamento maior do que 25% entre os respondedores e a insuficiência mitral regrediu de $2,1 \pm 1,0$ mm para $1,5 \pm 0,9$ mm, delineando critérios relevantes para pacientes respondedores.

Abraham et al. (2002) também concordaram que a terapia de ressincronização cardíaca apresentou impacto significativo em quatro parâmetros: aumento da fração de ejeção, diminuição da dimensão diastólica do ventrículo esquerdo, diminuição da área do jato da insuficiência mitral e diminuição do intervalo do QRS. Nesse mesmo estudo, os autores reportaram uma redução em todas as causas de mortalidade de 40%, registrando uma queda de custos e uso de recursos médicos. Esses achados foram corroborados por outros *trials* incluindo o *MIRACLE*, cujo resultado reportou uma redução no risco das hospitalizações na ordem de 50% por descompensação cardíaca e um significativo decréscimo de 77% no número de dias de hospitalização.

No entanto, Auricchio também evidenciou por meio de um estudo clínico prospectivo em longo prazo, que uma porcentagem significativa de pacientes não demonstrava benefício com a terapia de TRC (AURICCHIO et al., 2002).

Díaz-Infante conduziu um estudo que demonstrou fatores preditores relacionados à falha terapêutica pós TRC, os quais podemos relacionar: miocardiopatia de etiologia isquêmica, insuficiência mitral severa e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo maior que 75mm. Assim, pacientes que apresentassem esses três preditores resultavam em probabilidade de resposta de 27% à TRC (DÍAZ-INFANTE et al., 2005).

Merchant demonstrou, por radioscopia, que a posição referente do eletrodo do ventrículo esquerdo, mais precisamente na região apical, está associada a um pior prognóstico relacionado

à TRC. Ainda neste mesmo estudo, demonstraram que quanto maior a distância horizontal do eletrodo do ventrículo esquerdo para o eletrodo do ventrículo direito, maior a probabilidade de o eletrodo estar alocado nas posições anterolateral, lateral ou posterolateral, progressivamente (MERCHANT et al., 2010).

Rossillo, por sua vez, afirma que o posicionamento do eletrodo ventricular esquerdo na posição posterolateral, quando comparado com a posição anterior ou anterolateral, está associado com uma melhoria na capacidade funcional e representa um grande incremento na função cardíaca, embora não se tenha observado impacto na redução da mortalidade (ROSSILLO et al., 2004).

Heist correlacionou a distância entre os eletrodos ventriculares direito e esquerdo com a melhora hemodinâmica em curto prazo em pacientes com implante de TRC. A distância horizontal entre os eletrodos na radiografia de tórax em perfil foi maior nos pacientes respondedores à terapia (HEIST et al., 2005).

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS PROSPECTIVOS RANDOMIZADOS E CONTROLADOS QUE AVALIARAM A EFICÁCIA DA TRC.

Estudo	n	Classe em NYHA	FEVE (%)	DDFVF (mm)	Ritmo Cardíaco	QRS (ms)	TRC-D
PATH-CHF (2002) [198]	41	III, IV	≤35%	N.e.	Sinusal	≥120	Não
MUSTIC-SR (2001) [199]	58	III	≤35%	≥60	Sinusal	≥150	Não
MIRACLE (2002) [200]	453	III, IV	≤35%	≥55	Sinusal	≥130	Não
MUSTIC-AF (2002) [201]	43	III	≤35%	≥60	FA	≥200	Não
MIRACLE-ICD (2002) [202]	369	III, IV	≤35%	≥55	Sinusal	≥130	Sim
CONTAK-CD (2003) [203]	227	II, IV	≤35%	N.e.	Sinusal	≥120	Sim
MIRACLE-ICD II (2003) [204]	186	II	≤35%	≥55	Sinusal	≥130	Sim
PATH-CHF-II (2003) [205]	89	III, IV	≤35%	N.e.	Sinusal	≥120	Obs. (1)
COMPANION (2004) [206]	1520	III, IV	≤35%	N.e.	Sinusal	≥120	Obs. (2)
CARE-HF (2004) [207]	813	III, IV	≤35%	≥30	Sinusal	≥120 + DSS.	Não
RethinQ (2007) [208]	172	III, IV	≤35%	N.e.	Sinusal	≤130 + DSS	Sim
REVERSE (2008) [209]	610	I, II	≤40%	≥55	Sinusal	≥120	Obs. (3)
MADIT-CRT (2009) [210]	1817	I, II	≤30%	N.e.	Sinusal	≥130	Sim
RAFT (2010) [211]	1800	II, III	≤30%	>60	Sinusal/FA	≥130; ≥200	Sim
BLOCK-HF (2013) [212]	691	I, II, III	≤50%	N.e.	Sinusal/FA	QQR	Obs. (4)
Echo-CRT (2013) [213]	821	III, IV	≤35%	N.e.	Sinusal	≤130 + DSS	Sim

LEGENDA: N.e. = não especificado; Obs.(1) = de acordo com a preferência do paciente ou indicação clínica; Obs.(2) = TRC-D em um braço e TRC-P em outro; DSS = Dissincronia; Obs.(3) = De acordo com a preferência do paciente ou indicação clínica; QQR = qualquer; Obs.(4) = De acordo com a preferência do paciente ou indicação clínica; NYHA = *New York Heart Association*; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FA = fibrilação atrial; TRC-D = marcapasso ressincronizador associado a desfibrilador, mm = milímetros, ms = milissegundos.

FONTE: Adaptado de Erthal (2018)^[67] Originalmente modificada de Ellenbogen et al. (2017)^[196]

6. MÉTODOS

6.1 AMOSTRA

Trinta e dois pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca congestiva avançada (*New York Heart Association – NYHA*) e com indicação para implante de TRC associado à cardiodesfibrilador implantável foam incluídos no estudo de forma prospectiva. Os dados referentes à amostra foram obtidos de prontuário médico e os procedimentos realizados por uma única equipe cirúrgica, oriunda de casuística pessoal do pesquisador. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados no Hospital Nossa Senhora do Pilar, Curitiba, Paraná, entre janeiro de 2022 e dezembro de 2023, com autorização do CEP, carta anexa e registrado na Plataforma Brasil sob o CAAE nº 00751912.1.0000.0020.

6.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para terapia de ressincronização cardíaca:

- a) Pacientes com $FE \leq 35\%$, ritmo sinusal, IC com CF III ou IV, apesar de tratamento farmacológico otimizado e com $QRS > 150\text{mm}$
- b) Pacientes com $FE \leq 35\%$, ritmo sinusal, IC com CF III ou IV, apesar de tratamento farmacológico otimizado com QRS de 120 à 150mm e comprovação de dissincronismo por método de imagem
- c) Pacientes com IC, em CF III ou IV, sob tratamento medicamentoso otimizado, com $FE \leq 35\%$, dependentes de marca-passo convencional, quando a duração do QRS for superior à 150mm ou quando apresentar dissincronismo à método de imagem

Para indicação concomitante de CDI:

- a) Pacientes com classe funcional III e IV e $FE \leq 35\%$
- b) TVS espontânea, com comprometimento hemodinâmico ou síncope, de causa não reversível e $FE \leq 35\%$
- c) Cardiomiopatia isquêmica ou não isquêmica CF II-IV, $FEVE \leq 35$, $QRS \geq 120\text{mm}$ e indicação de TRC

6.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA RESSINCRONIZAÇÃO VENTRICULAR E IMPLANTE DE CDI¹

- a) Pacientes que apresentaram IAM há menos de 40 dias
- b) Presença de fibrilação atrial

6.4 CRITÉRIOS DE RESPONSABILIDADE PARA TRC

Os critérios de responsividade à Terapia de Ressincronização Cardíaca foram definidos de forma composta²:

- a) Redução do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) em 15%, ao ser comparado com o mesmo parâmetro no período pré-operatório
- b) Ausência de reinternação hospitalar por descompensação da IC
- c) Ausência de óbito por causas cardíacas

6.5 ANÁLISE ECOCARDIOGRÁFICA

A ecocardiografia transtorácica foi obtida no período pré-operatório e 12 meses pós implante do dispositivo (TRC), pelo mesmo avaliador e de forma cega.

Foi realizada avaliação ecocardiográfica transtorácica bidimensional (*Hewlet Packard* modelo Sonos 5500, *Philips®*), com transdutores setoriais S12 (5-12 mHz) e limiar 15L6 (7-15 mHz)], permitindo uma análise de até 160 Hz e especificamente produzida para estudo ultrassônico. O transdutor foi posicionado na porção ântero-lateral esquerda do tórax e o coração foi visualizado pelo modo bidimensional com visão axial do ventrículo esquerdo, incluindo a

¹ A indicação do procedimento foi baseada nas Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis - DCEI (MARKMAN FILHO & COLS., 2020/2021).

² O critério composto de responsividade foi baseado em Clementy et al. (2017).

valva mitral, aórtica e o ápice na mesma imagem. A conversão dimensional digital da imagem quando obtida, delimitou o septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo.

A seguir, foram realizadas as seguintes medidas: diâmetro sistólico e diastólico finais do ventrículo esquerdo (DDFVE e DSFVE_{mm}) e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE%) pelo método de Simpson, através das medidas dos volumes sistólico e diastólico finais do ventrículo esquerdo (VDFVE e VSFVE/ml).

- a) FE pré e pós-operatório
- b) DDFVE pré e pós-operatório (A diferença obtida na variação do DDFVE Pré e Pós - implante foi convencionada com Delta DDFVE)
- c) DSFVE pré e pós-operatório

6.6 ANÁLISE DA DURAÇÃO DO QRS

A duração do complexo QRS (mm) foi obtida por meio de eletrocardiograma no período pré-operatório e novamente no período pós-operatório, com 30 dias de evolução, com o ECG estimulado eletricamente pela TRC, na derivação précordial V1. A diferença obtida da amplitude do intervalo QRS pré e pós-implante foi convencionado como Delta QRS.

6.7 CÁLCULO DA DISTÂNCIA INTER-ELETRODOS

Após o implante de TRC, no primeiro dia de pós-operatório, os pacientes foram submetidos ao exame de RX de tórax em incidências Postero-anterior (PA) e Perfil (P).

Foram determinadas as distâncias inter-eletrodos (VD/VE):

- a) H2 (horizontal)
- b) D0 (tridimensional direta)

As medidas monoplanares obtidas em PA foram denominadas como número 1.

- a) H1- medida horizontal entre as pontas funcionais dos eletrodos VD/VE
- b) V1- medida vertical entre as pontas funcionais dos eletrodos VD/VE
- c) D1- medida direta entre as pontas funcionais dos eletrodos VD/VE

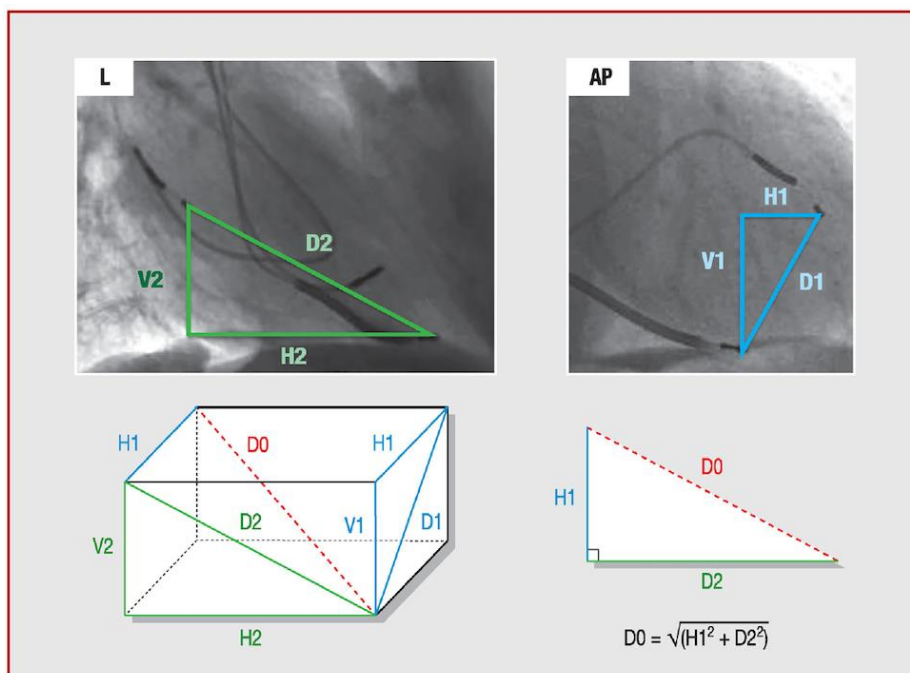
As medidas monoplanares obtidas em Perfil foram denominadas como número 2.

- a) H2 - medida horizontal entre as pontas funcionais dos eletrodos VD/VE
- b) V2 - medida vertical entre as pontas funcionais dos eletrodos VD/VE
- c) D2 - medida direta entre as pontas funcionais dos eletrodos VD/VE

A medida tridimensional (D0) foi obtida a partir das medidas monoplanares H1 e D2, por meio de cálculo composto utilizando o teorema de Pitágoras, conforme demonstrada na ilustração abaixo (**FIGURA 1**).

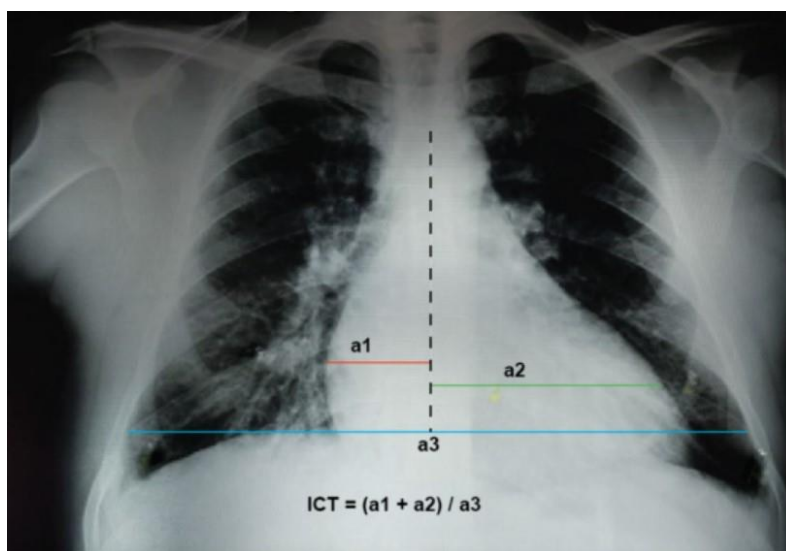
O índice cardiotorácico foi aferido por meio da obtenção da distância horizontal da área cardíaca (C) e torácica (T) na incidência PA. Deste modo, foi aplicada a razão entre C/T utilizada para obtenção do índice cardiotorácico (ICT). O índice cardiotorácico foi utilizado no intuito de uniformizar e normatizar a aferição das distâncias intereletrodos, considerando as diferenças anatômicas da amostragem. Todas as medidas monoplanares foram ajustadas de acordo com o índice cardiotorácico para posterior cálculo da distância D0.

FIGURA 1 – MÉTODO DE CÁLCULO DA DISTÂNCIA TRIDIMENSIONAL DIRETA (D0), UTILIZANDO O TEOREMA DE PITÁGORAS, EM DUAS RADIOGRAFIAS DE TÓRAX COM POSIÇÕES ORTOGONAIS.



FONTE: Clementy et al. (2017)

FIGURA 2 – MÉTODO PARA A OBTENÇÃO DO ÍNDICE CÁRDIO-TORÁCICO (ICT).



FONTE: O autor (2024).

6.8 ANÁLISE LABORATORIAL NT-PRÓBNP

Foi utilizado este parâmetro para estratificar a resposta clínica e terapêutica pós TRC.

Por meio de análise laboratorial hematológica, obteve-se o NT-PróBNP em período pré-operatório, exame solicitado 24 horas antes do procedimento cirúrgico e 12 meses de seguimento pós-procedimento. A unidade de referência para esta variável foi obtida em pg/ml.

6.9 ANALISE DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Foi utilizado o *Minnesota Living Heart Failure Questionnaire – MLHFQ* no intuito de determinar a qualidade de vida pré e pós-implante de TRC (**ANEXO 1**).

O questionário contempla dados clínicos objetivos e de estado subjetivo do paciente. O resultado deste questionário varia de 0 à 105 pontos. Os maiores escores estão relacionados com pior classe funcional do paciente e pior prognóstico. O questionário MLHFQ foi aplicado 24h antes do procedimento cirúrgico e novamente, após 12 meses de seguimento pós-operatório

O questionário MLHFQ apresenta correspondência com a classificação de NYHA (PAIVA et al., 2019).

6.10 TÉCNICA DE IMPLANTE

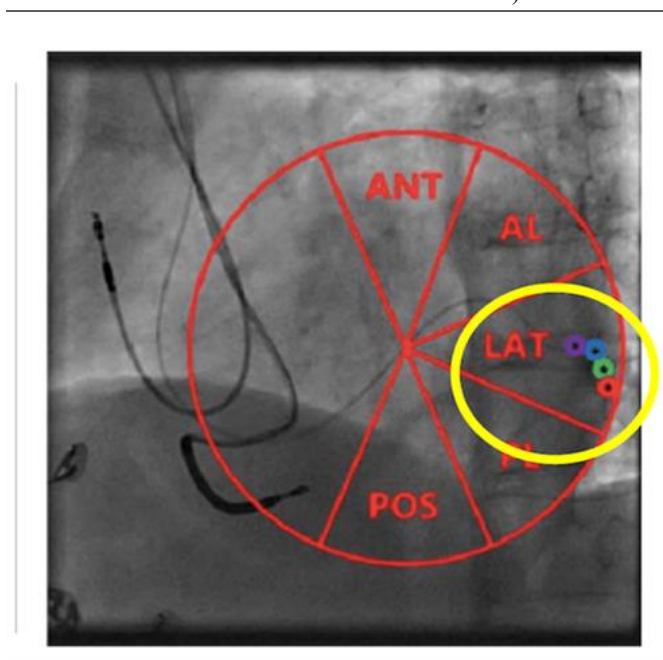
O dispositivo (Ressincronizador Cardíaco + CDI) foi implantado cirurgicamente, utilizando-se de fluoroscopia dinâmica, preferencialmente por três punções distintas de veia subclávia esquerda, na qual foram posicionados introdutores 7 FR (Attis –SD 4189, *Medtronic® Inc*) e *Biotronik®* (R LI 6 Plus G), visando o posicionamento do eletrodo ventricular direito portador de mola de choque (monomola Solia S 53, *Biotronik* e 5076 *Medtronic® Inc*), eletrodo atrial direito (Solia S 60, *Biotronik®* e 6947 *Medtronic Inc®*) e cabo eletrodo ventricular esquerdo para a estimulação cardíaca via seio coronário (quadripolar 4F S 85, *Biotronik®* e eletrodo quadripolar Attain Performa Straight MRI SureScan modelo 4398 *Medtronic®*). Os eletrodos atriais e ventriculares foram posicionados, respectivamente, na parede livre atrial e em

região de septo inter-ventricular baixo. Após, os cabos eletrodos foram conectados no gerador (Rivacor 5HF-TDF4 *Biotronik*® e DTMB2QQ *Medtronic Inc*®).

Foi obtida venografia do seio coronário, por uma bainha pré-formatada (Selecta Bio 2 45 *Biotronik*®) e cateter deflectível (6227 *Medtronic Inc*®). O posicionamento do eletrodo ventricular esquerdo foi realizado preferencialmente na parede lateral ou pósterio-lateral do VE, quando a anatomia se apresentava favorável, através da veia lateral, tributária do seio coronário.

O Gerador foi posicionado cirurgicamente em região de tecido celular subcutâneo à nível de sulco delto-peitoral esquerdo e direito.

FIGURA 3 – ÁREAS REFERENTES À PAREDE DE (VE) E EXEMPLIFICAÇÃO DA POSIÇÃO DOS ELETRODOS (PROJEÇÃO OAE 30° POR FLUOROSCOPIA DINÂMICA).



FONTE: Adaptado de Shimano et al. (2006).

6.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística foi utilizado o software *SSP-IBM 28 Standard*. As variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens. A correlação entre as variáveis contínuas preditoras de responsividade e as variáveis contínuas relacionadas a distância intereletrodos foram analisadas pelo coeficiente de correlação de Pearson, por meio de regressão linear. As avaliações de amostras consideradas normais pelo teste de Shapiro-Wilk foram realizadas pelo *Teste t de Student* para amostras independentes e *Teste t de Student* para amostras pareadas. Dados considerados não paramétrico foram analisados pelo teste de Wilcoxon.

7. RESULTADOS

Os dados de 32 pacientes submetidos à ressincronização cardíaca (TRC) associados ao cardiodesfibrilador implantável (CDI) foram analisados.

Não foi identificado nenhum óbito neste período avaliado.

A idade média desses pacientes foi de $64,60 \pm 11,2$ anos, 58% maiores de 65 anos, sendo 75% do sexo masculino. Desses pacientes, 37,50% apresentavam como etiologia miocardiopatia isquêmica dilatada e 62,50% apresentavam etiologia não isquêmica. Todos os pacientes da amostra apresentavam presença de bloqueio de ramo esquerdo (BRE), correspondendo a um complexo QRS no ECG pré-implante médio de $148,28 \pm 11,4$ mm.

A classe funcional (NYHA) obtida pré-implante foi III em 68,75% e IV em 31,25% dos pacientes. As comorbidades mais prevalentes foram diabetes mellitus em 28,12% e HAS em 50%. O período de seguimento observacional dos pacientes foi de 12 meses .(TABELA 2).

TABELA 2 – DADOS DEMOGRÁFICOS.

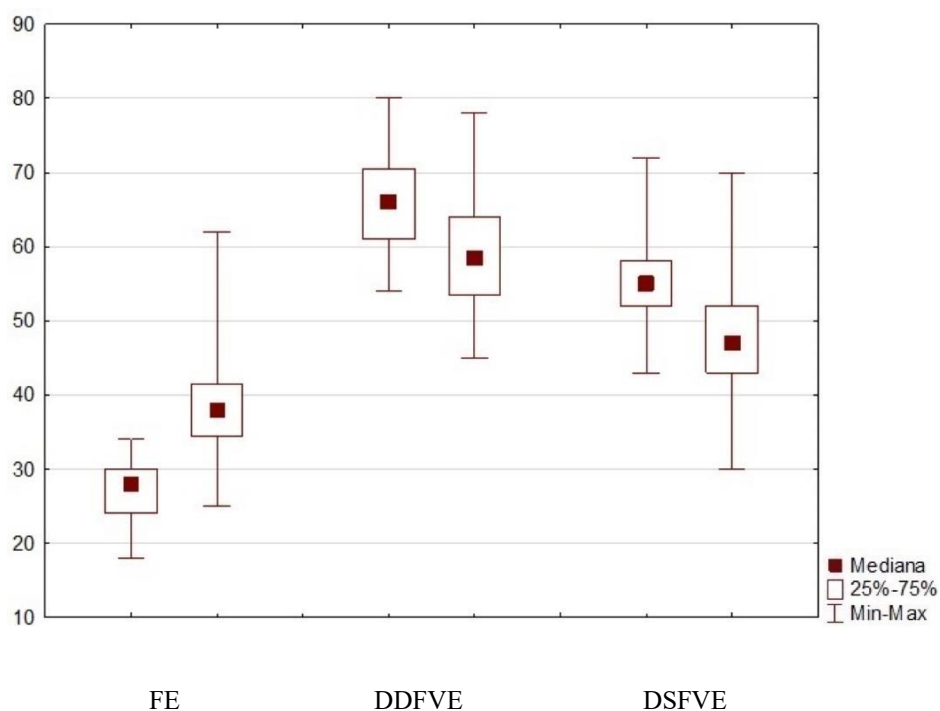
Idade (anos), média±DP	64,6 ± 11,2
Sexo masculino, n(%)	24 (75%)
Classe funcional, n(%)	
III	22(68,75%)
IV	10(31,25%)
Diabetes (%)	9 (28,12 %)
HAS (%)	17(53,01%)
BRE (%)	32 (100%)
QRS (mm)	148,28±11,4
Miocardiopatia isquêmica (%)	12 (37,50%)
Miocardiopatia não isquêmica (%)	20 (62,50%)
FONTE: O autor (2024).	

Com relação à análise ecocardiográfica, os pacientes apresentaram Fração de Ejeção média pré-implante de $29,19 \pm 3,44\%$. Este parâmetro apresentou uma variação no pós-operatório em 12 meses, observando-se valores de $38,16 \pm 7,15\%$, $p<0,001$.

Com relação ao DDFVE, o qual apresentava uma média de pré-operatório de $65,94 \pm 6,22\text{mm}$, foi identificado uma redução deste parâmetro para $59,10 \pm 7,63\text{mm}$ pós-implante do dispositivo, $p < 0,001$.

A análise do DSFVE pré-implante, identificou uma média de $55,53 \pm 6,31\text{mm}$. Após 12 meses do implante do dispositivo observou-se uma redução para $48,19 \pm 8,89\text{mm}$, $p < 0,001$.

GRÁFICO 1 – VALORES ECOCARDIOGRÁFICOS REFERENTES ÀS VARIÁVEIS (FE), (DDFVE) E (DSFVE) NO PERÍODO PRÉ E 12 MESES PÓS IMPLANTE DA TRC.



FONTE: O autor (2024).

Com relação às variáveis dos diâmetros ventriculares, DDFVE e DSFVE, identificado uma diferença de $10,32 \pm 8,51\text{mm}$, referente à redução da cavidade ventricular esquerda em diástole (DDFVE). Ao analisarmos o mesmo parâmetro com relação à diminuição do DSFVE, antes e após o implante da TRC, observamos uma decréscimo da cavidade de $13,16 \pm 11,12\text{mm}$.

Ao analisarmos a variável da duração do QRS pré-implante identificou-se valores médios de $148,28 \pm 11,46\text{mm}$. Ao quantificarmos os valores de QRS pós-implante de TRC observou-se valores médios de $102,50 \pm 12,45\text{mm}$, $p=0,001$.

Os valores referentes à dosagem sérica de NT-PróBNP dos pacientes portadores de IC antes do implante do dispositivo foi de $3791,64 \pm 1362,74\text{ pg/ml}$. Após 12 meses de seguimento evidenciou um queda dos valores médios para $1218,34 \pm 1225,95\text{ pg/ml}$ $p=0,004$.

Com relação ao Questionário de qualidade de vida (MLHFQ), antes da terapia de ressincronização cardíaca, identificado valores de $80,58 \pm 8,55\text{pts}$. Após 12 meses de seguimento, reportou-se queda significativa referente ao escore de qualidade de vida destes pacientes, apresentando valores de $25,09 \pm 10,15\text{pts}$., $p=0,0002$.

A seguir, apresentamos a **TABELA 3** com os resultados contendo a média, valores mínimos e valores máximos das variáveis apresentadas acima, referente à amostra de paciente antes e após o implante de TRC.

VALORES MÉDIOS DAS VARIÁVEIS PRÉ E PÓS O IMPLANTE DE TRC						
	n	Média	Mínimo	Máximo	DP	P
FEpré	32	29.19	18	34	3.4	
FE pós	32	38.16	25	62	7.1	<0,001
DDFVE pré	32	65,95	54	80	6.2	
DDFVE pós	32	59.10	45	78	7.6	<0,001
DSFVE pré	32	55.53	43	72	6.3	
DSFVE pós	32	48.19	30	70	8.8	<0,001
QRS pré	32	148.28	130	170	11.4	
QRS pós	32	102.50	85	120	12.4	0,001
NT-PróBNP pré	11	3791.64	2233	6513	1362.7	
NT-PróBNP pós	32	1218.34	91.00	6500	1225.9	0,004
MLHFQ pré	24	80.58	61.00	94.00	8.5	
MLHFQ pós	32	25.09	11.00	61.00	10.1	0,0002
FONTE: O autor (2024).						

7.1 PACIENTES RESPONDEDORES E NÃO RESPONDEDORES

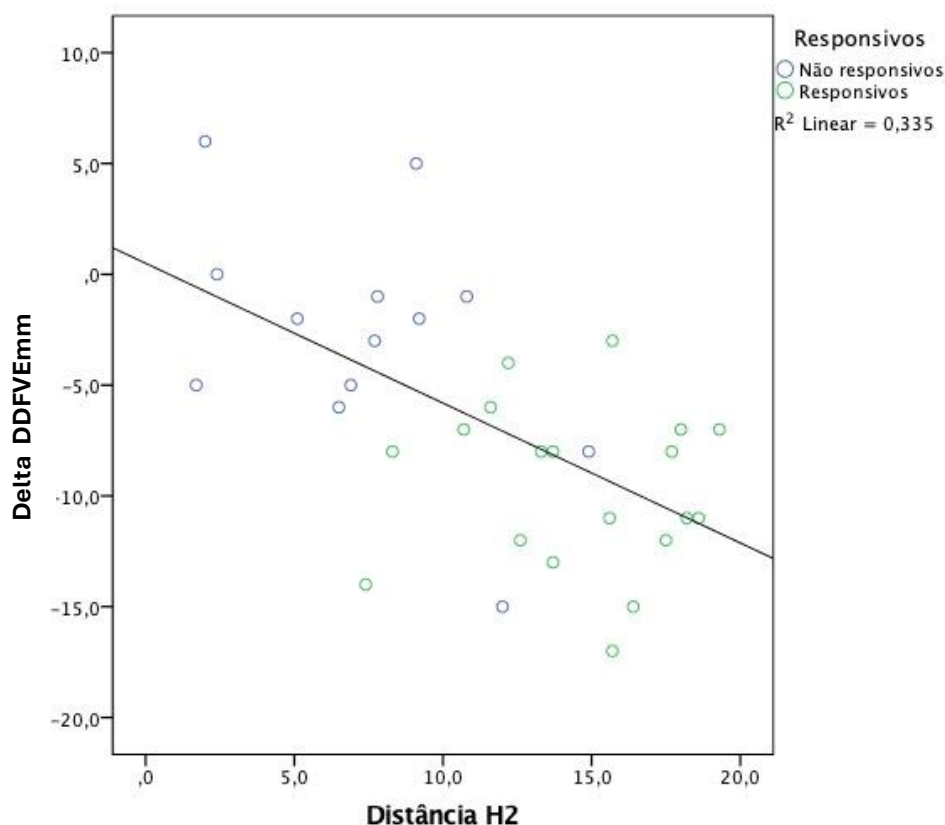
Com relação a classificação dos pacientes em respondedores e não respondedores, à terapia de ressincronização cardíaca / CDI, baseados nos critérios de Clementy et al. (2017), que estabeleceu como critério ecocardiográfico a redução de 15% do DDFVE pós-implante associado a não reinternação dos pacientes ou óbito por causas cardíacas, identificou-se que 21(65,62%) dos pacientes foram considerados respondedores e 11(34,37%) não respondedores à TRC.

Os resultados referentes à fração de ejeção entre os pacientes respondedores demonstraram FE média pós-implante de $40,95 \pm 6,70\%$, enquanto os pacientes não respondedores à TRC apresentaram FE média pós-implante de $32,36 \pm 4,57\%$ ($p < 0,001$).

Com relação ao DDFVE pós-implante, foi identificada média de $56,19 \pm 5,93\text{mm}$ entre os pacientes considerados respondedores à terapia, *versus* $64,64 \pm 7,66\text{mm}$ nos pacientes não respondedores ($p = 0,006$).

A análise do Delta DDFVE (diferença entre os diâmetros diastólicos pré e pós-implante) demonstrou que quanto maior a redução do DDFVE, pós-implante, maior é a correlação com aumento da distância H2 inter-eletrodos VD/VE ($p = 0,001$) (**GRÁFICO 2**).

GRÁFICO 2 – DELTA DDFVE EM PACIENTES RESPONDEDORES E NÃO RESPONDEDORES *VERSUS* DISTÂNCIA INTER-ELETODOS H2



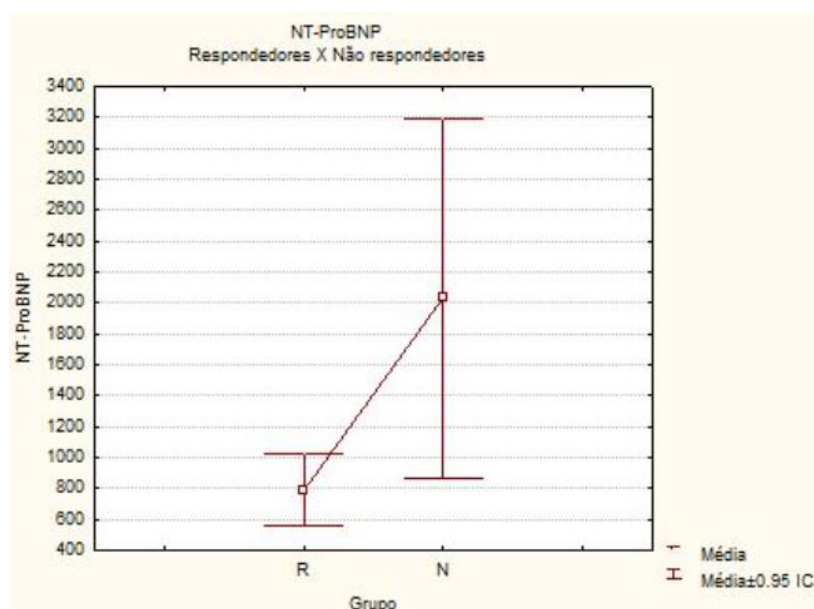
Ao analisarmos o DSFVE pós-implante, visibilizada média entre os pacientes considerados responderores de $44,76 \pm 7,06\text{mm}$, já nos pacientes considerados não responderores obteve-se média de $54,73 \pm 8,57\text{mm}$ ($p<0,001$).

Com relação à duração do complexo QRS nos pacientes responderores pós-implante, obtivemos valores médios $100,71 \pm 10,07\text{mm}$, esta variável, entre os pacientes não responderores à TRC, apresentou valores médios de $105,91 \pm 13,63\text{mm}$ ($p=0,289$).

A variável delta QRS, no período pré e pós-implante, demonstrou valores médios nos pacientes responderores, de $45,74 \pm 14,70\text{mm}$. Esta mesma variável demonstrou valores médios de $36,33 \pm 12,91\text{mm}$, entre os não responderores ($p<0,001$).

Ao avaliarmos os valores de NT-PróBNP nos pacientes considerados respondedores à terapia, observou-se valores médios de $791,19 \pm 519,68\text{pg/ml}$. Entre pacientes não respondedores apresentou valores médios de $2033,82 \pm 1733,31\text{pg/ml}$ ($p=0,006$)(**GRÁFICO 3**).

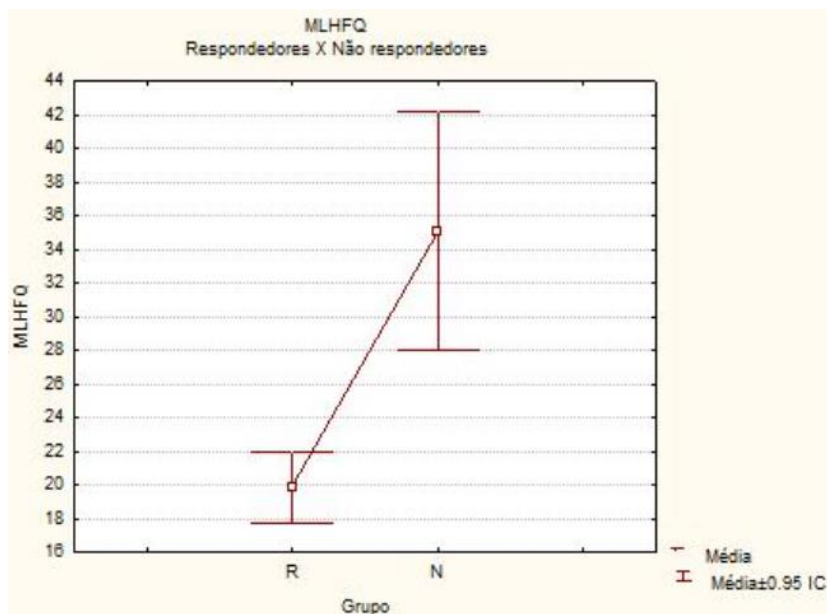
GRÁFICO 3 – ANÁLISE DA VARIÁVEL NT-PróBNP EM PACIENTES RESPONDEDORES E NÃO RESPONDEDORES À TRC



FONTE: O autor (2024).

O questionário de qualidade de vida MLHFQ apresentou score médio nos pacientes considerados respondedores de $19,86 \pm 4,61\text{pts.}$, já ao analisarmos o questionário aplicado aos não respondedores os valores foram de $35,09 \pm 10,47\text{pts.}$ ($p<0,001$). (**GRÁFICO 4**).

GRÁFICO 4 – ANÁLISE DO MLHFQ ENTRE PACIENTES RESPONDEDORES E NÃO RESPONDEDORES À TRC



FONTE: O autor (2024).

A distância inter-eletrodos D0 entre os pacientes respondedores à TRC apresentou valores médios de $16,67 \pm 4,28\text{cm}$; quando consideramos pacientes não respondedores demonstrou-se valores médios inter-eletrodos de $15,52 \pm 3,25\text{cm}$ ($p=0,254$).

Considerando os valores médios obtidos da distância intereletrodos H2 obteve-se média de $14,43 \pm 3,33\text{cm}$ entre os pacientes considerados respondedores à TRC e $6,29 \pm 3,12\text{cm}$ nos pacientes considerados não respondedores ($p<0,001$).

TABELA 4 – VALORES DAS RESPECTIVAS VARIÁVEIS EM PACIENTES RESPONDEDORES E NÃO RESPONDEDORES À TRC

	Total	Respondedores	Não-respondedores	P
	(n=32 / 100%)	(n=21 / 65,62%)	(n=11 / 34,37%)	
FE		40,95±6,70%	32,36±4,57%	P<0,001
DDFVE		56,19±5,93mm	64,64±7,66mm	P<0,006
DSFVE		44,76±7,06mm	54,73±8,57	P<0,001
QRS		100,71±10,07mm	105,91±13,63mm	P=0,289
ΔQRS		45,74±14,70mm	36,33±12,91mm	P<0,001
NT-PróBNP		791,19±519,68pg/ml	2033,82±1733,31pg/ml	P=0,006
MLHFQ		19,86±4,61pts.	35,09±10,47pts.	P<0,001
Distância D0		16,67±4,28cm	15,52±3,25cm	P=0,254
Distância H2		14,43±3,33cm	6,29±3,12cm	P<0,001

LEGENDA: DDFVE= diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (mm); FE= fração de ejeção (%); MLHFQ= minnesota living with heart failure questionnaire (pts.); H2= distância inter-eletrodos (ventrículo direito e esquerdo) no plano horizontal (cm); D0= distância inter-eletrodos (ventrículos direito e esquerdo) no plano tridimensional direto (cm).

FONTE: O autor (2024).

8. DISCUSSÃO

Vários parâmetros ecocardiográficos para identificação de dissincronia ventricular e correlação preditiva de resposta terapêutica foram propostos, como relata o estudo de Serri et al. (2007). Um dos primeiros critérios quantitativos, com o intuito de determinar dissincronia, apoiou-se no registro de modo M em associação com a onda pulsada trans-mitral, na imagem do Doppler (CLELAND et al., 2001).

Apesar de muitos parâmetros sofisticados para descrever dissincronia e resposta terapêutica, grande parte apresentam limitações técnicas de reprodutibilidade, não sendo adequados como preditores confiáveis, conforme postula Auricchio e Prinzen (2008).

Hartlage et al. (2015) propõem a identificação do último segmento contrátil no ventrículo esquerdo, determinado por ressonância magnética cardíaca, e o implante do eletrodo ventricular esquerdo concordante com esse segmento, como forma de otimizar e prever a resposta terapêutica.

As limitações desse método decorre do fato que a ressonância magnética apresenta restrições relacionadas ao alto custo e também devido ao fato da existência de subtipos de contratilidade ventricular esquerda, os quais dificultam uma análise mais precisa, conforme demonstram Fung et al. (2007).

Neste sentido, nosso estudo propõem, que a distância inter-eletrodos H2, pode ser considerada uma variável preditora de responsividade terapêutica, sendo a mesma obtida por método radiológico, o qual é acessível, e possibilita a otimização da técnica durante o procedimento.

Ao abordarmos critérios de responsividade à TRC, a variável ecocardiográfica referente à redução de 15% no DDFVE (quando comparado com o mesmo parâmetro em pré-operatório), foi considerado como preditor de resposta terapêutica segundo estudo conduzido por Guo et. al. (2020). Esta série apresentou, amostra de 101 pacientes submetidos à TRC, demonstrando que o DDFVE prediz resposta terapêutica com OR:0,88, 95% de IC e valor de $p=0,001$.

Em nosso estudo observamos, através dos critérios clínicos e ecocardiográficos de responsividade à TRC, que 65,62% da amostra foi considerada responsiva à terapia de ressincronização cardíaca enquanto 34,37% foram considerados não responsivos. Clementy et al. (2017) também demonstra resultados similares para responsividade à TRC, postulando que 71,42% dos pacientes submetidos TRC foram considerados responsivos.

Entre os pacientes considerados respondedores à TRC, obtivemos, redução do DDFVE na ordem de $15,25 \pm 2,92$ mm, corroborando com os resultados reportados por Guo et al. (2020).

Um aspecto relevante em nossos resultados, entre os pacientes considerados respondedores à TRC, foi a presença de valores de distância média inter-eletrodos (VD/VE) horizontal H2 de $14,43 \pm 3,3$ cm; observamos portanto, valores estatisticamente significativos ao compararmos com a média dos pacientes não respondedores de $6,29 \pm 3,12$ cm.

Heist et al. (2005), também demonstraram uma relação de correspondência entre a resposta hemodinâmica aguda à TRC e a distância H2 horizontal inter-eletrodos (VD/VE), obtida por radiografia de tórax em Perfil. Os autores, apresentaram como resultado, entre os pacientes respondedores à terapia de TRC, uma média de distância inter-eletrodos H2 de $14,5 \pm 5,4$ cm comparado com o grupo de pacientes não respondedores à TRC de $9,2 \pm 5,8$ cm, com valor de $p=0,002$. Estudo esse, concordante com os desfechos reportados em nossa amostra (HEIST et al., 2005).

Nossos resultados, concordam deste modo, com a literatura, ao demonstrar que a distância intereletrodos (VD/VE) apresenta potencial preditor para responsividade à terapia de ressincronização cardíaca.

Ypenburg et al. (2008), apresentou uma série de pacientes submetidos à TRC, contendo 244 pacientes, evidenciando que a área de predileção para responsividade, estava concordante com o posicionamento do eletrodo ventricular esquerdo em situação pósterolateral, correspondente anatomicamente à veia cardíaca média.

Heist et al. (2005), encontrou diferença estatística entre as distâncias inter-eletrodos localizados na parede póstero-lateral $16,1 \pm 2,9\text{cm}$ comparados com $4,3 \pm 3,0\text{cm}$ na parede antero-lateral com valor de $p=0,002$.

O presente estudo também analisou a distância tridimensional D0 inter-eletrodos, proposta por Clementy et al. (2017), não encontrando diferença significativa entre os desfechos preditores de responsividade e a distância intereletrodos D0.

Clementy et al. (2017) demostram uma relação significativa da distância D0 em pacientes considerados respondedores à TRC com média de $108 \pm 17\text{cm}$ comparado com grupo de não respondedores de $87 \pm 21\text{cm}$. Em nosso grupo de pacientes respondedores à TRC também encontramos valores maiores de distância intereletrodos D0 com média de $16,57 \pm 4,44\text{cm}$ *versus* $14,96 \pm 3,08\text{cm}$, embora sem significância estatística, $p=0,24$.

Quando, correlacionamos as distâncias intereletrodos H2, com a variável de desfecho para responsividade (DDFVE), encontramos correlação, por meio de regreção linear simples, ou seja, quanto maior a distância H2 entre os eletrodos (VD/VE) menores foram os valores obtidos para o DDFVE pós-implante, conforme apresentado pela variação do Delta DDFVE, com valores de $R^2=0,35$ e $p<0,01$. (REUTER et al., 2002; KRONBORG et al., 2018; WIESBAUER et. al, 2019).

Este achado sugere uma possível correlação entre a distância inter-eletrodos horizontal H2 e o remodelamento ventricular reverso, no seguimento de pacientes com IC avançada, submetidos à TRC.

Ansalone et al. (2002), destacam as variáveis significativas de desfecho de responsividade à TRC: FE, ($p=0,002$) e NYHA ($p=0,006$). Uma vez que a classificação de NYHA apresenta correspondência com o MLHFQ, entendemos que o questionário MLHFQ também apresente correlação significativa como variável de desfecho para responsividade à TRC (PAIVA et al., 2019; ARAÚJO & RIVETTI, 2014).

Nosso estudo demonstrou que a média do questionário MLHFQ entre os pacientes respondedores foi de 19,86 pts *versus* 35,09pts. obtidos entre os não respondedores à TRC com valor de $p < 0,01$.

Nassif et al. (2017), reporta em seu estudo de análise de qualidade de vida pós 3 meses de implante de TRC, que os pacientes que evoluíram com importante melhora na qualidade de vida pós TRC, apresentavam valores do questionário MLHFQ significativamente mais baixos. Este estudo apresentou uma amostra de 1260 pacientes, considerando dados objetivos e subjetivos de qualidade de vida pós ressincronização cardíaca.

Já com relação ao NT-PróBNP, O *Trial* MADIT-CRT, apresentou uma coorte de 1197 pacientes e avaliou risco de descompensação cardíaca por IC ou morte em pacientes alocados no grupo TRC, demonstrando que pacientes que apresentam alto níveis de NT-PróBNP estavam associados à significativo risco de descompensação cardíaca 68% ($p=0,007$) e de evolução para óbito em 58% ($p=0,02$), demonstrando a relevância da variável NT-PróBNP com preditora de desfecho na TRC.

Ao considerarmos a fração de ejeção pré/pós implante à TRC, demonstramos um incremento de $30,1 \pm 7,1\%$ na média da (FE) após 12 meses de seguimento.

Nosso resultado referentes à variável FE, no período pré e pós implante, apresenta-se concordantes com a maioria dos estudos na literatura (BRAMBATTI et al., 2013; ARAÚJO & RIVETTI, 2014). O referido autor, também relata, que no subgrupo de pacientes idosos, existe uma tendência de incremento na fração de ejeção quando comparado à pacientes não idosos.

Manfredi et al. (2013), apresenta o conceito de super-respondedores à TRC, reportando-se a pacientes que apresentam uma FE pós-implante acima de 45%. Estes pacientes representariam 5 à 10 % dos indivíduos submetidos à terapia de ressincronização cardíaca. Em nossa amostra 6,25% dos pacientes comportaram-se como super-respondedores.

A distância intereletrodos H2, foi obtida por meio de RX de tórax em incidência lateral. Para que este provável preditor de responsividade possa ser aplicado na prática clínica, faz-se

necessário que seja correlacionado com a fluoroscopia dinâmica no momento do implante, utilizando-se de incidência lateral (OAE) à 30°. Esta incidência proporciona adequada visualização da parede póstero-lateral do ventrículo esquerdo.

Um fator limitante importante apontado por Van de Veire et al. (2008), para o posicionamento do eletrodo na veia lateral, a qual tem concordância anatômica com a parede posterolateral do ventrículo esquerdo, seria o fato de existirem variações anatômicas frequentes nas veias tributárias do seio coronário oriundas da parede lateral do VE.

Outra limitação segundo Morgan et al. (2009), decorre de dificuldades anatômicas, particularmente a presença de válvulas nos óstios das veias ventriculares, veias varicosas, ou ausência de veias laterais.

De acordo com Yokoshiki et al. (2017), a miocardiopatia isquêmica, também destacada como possível fator de não responsividade à TRC, não se apresenta totalmente compreendida, e muitos estudos apresentam resultados similares na responsividade entre pacientes com etiologia isquêmica e não isquêmica.

No *TRIAL* MADIT-CRT foram investigados 1046 pacientes com etiologia isquêmica e 774 não isquêmicos onde obteve-se 34% de redução de risco de descompensação por IC nos isquêmicos vs 44% nos não isquêmicos.

Deste modo este estudo, corrobora com os esparsos estudos na literatura sobre o impacto da distância intereletrodos (VD/VE) como fator preditivo de responsividade terapêutica e melhora da classe funcional na terapia de ressincronização cardíaca, demonstrando deste então, a importância de estabelecermos parâmetros técnicos, durante o implante do eletrodo ventricular esquerdo, que otimizem a resposta clínica e ecocardiográfica dos pacientes com IC que são submetidos a este procedimento.

9. CONCLUSÕES

Baseados nos dados identificados neste estudo, 65,62% dos pacientes submetidos a TRC + CDI foram considerados respondedores e 34,37% foram considerados não respondedores.

Identificado também uma melhora funcional dos pacientes submetidos a TRC + CDI com melhora da FE e redução dos volumes ventriculares o que foi corroborado com melhora da qualidade de vida e queda do marcador NT-PróBNP e amplitude do QRS.

A maior distância intereletrodos (VD/VE) H2 foi considerada fator preponderante para resposta terapêutica à TRC, sendo que a distância tridimensional D0 não apresentou repercussão clínica.

A análise do Delta DDFVE demonstrou que quanto maior a redução do DDFVE maior é a correlação com aumento da distância H2 intereletrodos.

Deste modo entendemos que os pacientes considerados respondedores TRC, apresentam valores de distância intereletrodos maiores quando comparados aos pacientes não respondedores sendo esta variável considerada como provável preditor para responsividade à terapia de ressincronização cardíaca, podendo ser útil para otimizar a técnica de implante do dispositivo .

10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Nosso estudo teve como propósito avaliar a distância intereletrodos em pacientes portadores de IC avançada, submetidos à implante de TRC, utilizando-se de técnica minimamente invasiva por seio coronário.

Ao analisarmos nossos resultados com outros estudos na literatura, observamos uma limitação metodológica, a qual deve-se ao fato que muitos desfechos existentes na literatura derivam de estudos que apresentam implante do eletrodo ventricular esquerdo por meio de toracotomia lateral, o que resulta em disparidade na técnica cirúrgica e possível não uniformidade de resultados.

Outra questão bastante relevante deve-se ao fato de não existir um consenso com relação a critérios de responsividade entre os pacientes com IC avançada submetidos à TRC, sendo que alguns autores propõem critérios clínicos somente, e outros propõem critérios compostos envolvendo parâmetros ecocardiográficos variados como: FE, DDFVE ou volume sistólico final do ventrículo esquerdo. Também critérios laboratoriais como o peptídeo NT-PróBNP são considerados.

Esta falta de uniformidade na responsividade dos pacientes à terapia proposta, invariavelmente dificulta a comparação entre os estudos existentes na literatura, podendo resultar a algumas distorções entre amostras.

Também consideramos ser necessária uma amostragem maior de pacientes submetidos a terapia de ressincronização cardíaca por meio de técnica utilizando-se o implante pelo seio coronário. Nossa amostra dispõe de 32 pacientes submetidos à TRC, consideramos deste modo ser necessária uma amostragem maior para o incremento na assertividade dos desfechos propostos no estudo. Apesar de considerarmos que esta amostragem está quantitativamente concordante com a maioria dos estudos conduzidos na literatura internacional.

Outro fator de relevância advém do fato que a etiologia isquêmica da IC apresenta probabilidade de alterar o desfecho de responsividade entre os pacientes tratados com TRC, pelo fato de alguns autores considerarem que pacientes isquêmicos não apresentam o mesmo potencial de remodelamento reverso ventricular que os paciente portadores de IC com etiologia

isquêmica. Nosso estudo, como a maioria na literatura, não discriminou análise de subgrupo, entre pacientes isquêmicos e não isquêmicos.

Embora nossos dados apresentarem concordância com a literatura internacional vigente, consideramos ser de grade relevância, novos estudos com maior amostragem, e necessidade de padronização de critérios para responsividade à TRC, para uniformização dos dados e maior assertividade dos resultados.

11. REFERÊNCIAS

ABRAHAM, W.T.; YOUNG, J.; KOCOVIC, D. et al. **Cardiac resynchronization therapy benefits patients – Combined results of the MIRACLE and MIRACLE ICD trials.** Program and abstracts of the North American Society of Pacing and Electrophysiology 23rd Annual Scientific Sessions. pp.8-11, 2002. San Diego California. Abstract 1028667.

ABRAHAM, W.T.; FISHER, W.G.; SMITH, A.L. et al. **Cardiac resynchronization in chronic heart failure.** N Engl J Med, vol.346, pp.1845-53, 2002. DOI:<[10.1056/NEJMoa013168](https://doi.org/10.1056/NEJMoa013168)>

ABRAHAM, W. T. et al. **Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure.** The New England Journal of Medicine, v.346, nº.24, pp.1845–1853, 2009. DOI:<[10.1056/NEJMOA013168](https://doi.org/10.1056/NEJMOA013168)>

ABREU, C.D.G. **Efetividade da terapia de ressincronização cardíaca no Sistema Único de Saúde do Brasil: análise pelo relacionamento probabilístico de dados.** Tese de Doutorado [Doutorado em Medicina] Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte: 2013. Obtido em:<<https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-9L2GGU>> Acesso em: 17 de setembro de 2023.

ALBANESI FILHO, F. M. **O que vem ocorrendo com a insuficiência cardíaca no Brasil?** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, vol.85, nº3, 2005. DOI:<[10.1590/S0066-782X2005001600001](https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005001600001)>

ANSALONE, G.; GIANNANTONI, P.; RICCI, R.; TRAMBAIOLO, P. et al. **Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing.** J Am Coll Cardiol, vol.39, nº3, pp.489-99, 2002. DOI:<[10.1016/s0735-1097\(01\)01772-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01772-7)>

ARAÚJO, E.F.; RIVETTI, L.A. et al. **Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: long-term follow up.** Rev Bras Cir Cardiovasc, vol.29, nº1, pp.31-6, 2014. DOI:<[10.5935/1678-9741.20140008](https://doi.org/10.5935/1678-9741.20140008)>

AURICCHIO, A. STELLBRINK, C.; BLOCK, M.; SACK, S.; VOGT, J.; BAKKER, P. KLEIN, H.; KRAMER, A.; DING, J.; SALO, R.; et al. **For the pacing therapies for congestive heart failure study group and the Guidant congestive heart failure research group. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure (PATH-CHF STUDY).** Circulation, vol.99, pp.2993-3001, 1999. DOI:< [10.1161/01.cir.99.23.2993](https://doi.org/10.1161/01.cir.99.23.2993)>

AURICCHIO, A. et al. **Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay.**

Journal of the American College of Cardiology. vol. 39, nº12, pp.2026–2033, 2002. DOI:<[10.1016/S0735-1097\(02\)01895-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01895-8)>

AURICCHIO, A.; PRINZEN, F.W. **Update on the pathophysiological basics of cardiac resynchronization therapy.** Europace, vol.10, nº7, pp.797-800, 2008. DOI:<[10.1093/europace/eun127](https://doi.org/10.1093/europace/eun127)>

BAKKER, P. F. et al. **Biventricular Pacing in End-Stage Heart Failure Improves Functional Capacity and Left Ventricular Function.** Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, vol. 4, nº 2, pp. 395–404, 2000. DOI:<[10.1023/A:1009854417694](https://doi.org/10.1023/A:1009854417694)>

BEFELER, B. et al. **Programmed simultaneous biventricular stimulation in man, with special reference to its use in the evaluation of intraventricular reentry.** European journal of cardiology, vol. 9, nº 5, pp. 369–378, 1979. PMID: [456395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/456395/)

BIRNIE, D.H.; TANG, A.S.L. **The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy.** Curr Opin Cardiol, vol.21, pp.20-26, 2006. DOI:<[10.1097/01.hco.0000198983.93755.99](https://doi.org/10.1097/01.hco.0000198983.93755.99)>

BLEEKER, G.B. et al. **Left ventricular desynchrony in patients with heart failure: pathophysiology, diagnosis and treatment.** Nat Clin Pract Cardiovasc Med, vol.3, nº4, pp.213-219, 2006. DOI:<[10.1038/ncpcardio0505](https://doi.org/10.1038/ncpcardio0505)>

BOLLING, S.F. **Mitral valve reconstruction in the patient with heart failure.** Heart Failure Rev., vol.6, nº3, pp.177-185, 2001. DOI:<[10.1023/a:1011421014480](https://doi.org/10.1023/a:1011421014480)>

BRAMBATTI, M. et al. **Cardiac resynchronization therapy improves ejection fraction and cardiac remodelling regardless of patients age.** Europace, vol.15, nº5, pp.704-10, 2013. DOI:<[10.1093/europace/eus376](https://doi.org/10.1093/europace/eus376)>

BRISTOW, M.R.; SAXON, L.A.; BOEHMER, J.; KRUEGER, S.; KASS, D.A.; DE MARCO, T. et al. **Cardiac Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure: Results from the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial.** N Engl J Med, vol.20, nº350, pp.2140-50, 2004. DOI:<[10.1056/NEJMoa032423](https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423)>

BUFFOLO, E. **Tratamento cirúrgico de pacientes com insuficiência cardíaca: revascularização miocárdica, reconstrução ventricular, cirurgia valvar mitral.** Arq. Bras. Cardiol., vol.88, nº4, pp.e-92/e-94, 2007. DOI:<[10.1590/S0066-782X2007000400029](https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007000400029)>

BUTTER, C.; AURICCHIO, A.; STELLBRINK, C.; FLECK, E. et al. **Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients.** Circulation, vol.104, pp.3026-3029, 2001. DOI:< [10.1161/hc5001.102229](https://doi.org/10.1161/hc5001.102229)>

CAMELI, M. et al. **Donor shortage in heart transplantation: how can we overcome this challenge?** Front Cardiovasc. Med., vol.9, pp.1001002, 2022. DOI:<[10.3389/fcvm.2022.1001002](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1001002)>

CARSON, P. et al. **The STICH trial (surgical treatment for ischemic heart failure): mode-of-death results.** JACC Heart Fail, vol.1, n°5, pp.400-8, 2013. DOI:<[10.1016/j.jchf.2013.04.012](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.04.012)>

CAZEAU, S. et al. **Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy.** Pacing Clin Electrophysiol, vol.17, n°11pt2, pp.1974-9, 1994. DOI:<[10.1111/j.1540-8159.1994.tb03783.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1994.tb03783.x)>

CINTRON, G. et al. **Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction patients with congestive heart failure.** Circulation, vol.87, n°6, pp.VI17-23, 1993. PMID: [8500235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8500235/).

CLELAND, J.G.F.; DAUBERT, E.; ERDMANN, E. et al. **The CARE-HF study (Cardiac Resynchronization in heart failure study): rationale, design and end-points.** European Journal of Heart Failure, vol.3, pp.481-489, 2001. DOI:< [10.1016/s1388-9842\(01\)00176-3](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(01)00176-3)>

CLELAND, J.G.; DAUBERT, J.C.; ERDMANN, E. et al. **The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure.** N Engl J Med, vol.352, pp.1539-49, 2005. DOI:<[10.1056/NEJMoa050496](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496)>

CLEMENTY, N.; LABORIE, G.; PIERRE, B.; BENHENDA, N.; BABUTY, D.; FAUCHIER, L. **Three-dimensional interlead distance predicts response and outcomes after cardiac resynchronization therapy.** Archives of Cardiovascular Disease, vol.110, n°11, pp.590-598, 2017. DOI:<[10.1016/j.acvd.2017.03.005](https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.03.005)>

DA CUNHA, M. et al. **Indicações da terapia de ressincronização cardíaca.** Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul, vol.16, n°12, 2007. ISSN 0066 782X - eISSN [1678-4170](https://doi.org/10.11606/issn1678-4170).

DAUBERT, J. C. et al. **Permanent Left Ventricular Pacing With Transvenous Leads Inserted Into The Coronary Veins.** Pacing and Clinical Electrophysiology, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 239–245, 1998. DOI: <[10.1111/j.1540-8159.1998.tb01096.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1998.tb01096.x)>

D'ELIA, E. et al. **Neprilysin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides.** Eur J Heart Fail, vol.19, n°6, pp.710-717, 2017. DOI:<[10.1002/ehf.799](https://doi.org/10.1002/ehf.799)>

DÍAZ-INFANTE, E. et al. **Predictors of lack of response to resynchronization therapy.** The American Journal of Cardiology, vol.95, n°12, pp.1436-1440, 2005. DOI:<[10.1016/j.amjcard.2005.02.009](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.02.009)>

DUNLAP, M.E.; PETERSON, R.C. **ACE inhibitors vs ARBs: Is one class better for heart failure?** Cleve Clin J Med, vol.69, nº5, pp.433-8, 2002. DOI:<[10.3949/ccjm.69.5.433](https://doi.org/10.3949/ccjm.69.5.433)>

FAUCI, A. S. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. New York: Mc Grew-Hill, Medical Publishing Division, 2008.

FEITOSA, G.S.; CARVALHO, E.N. **Sistema renina-angiotensina e insuficiência cardíaca: o uso dos antagonistas do receptor da angiotensina II**. Rev Bras Hipertens, vol.7, nº3, pp.250-54, 2000. Obtido em:<<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/7-3/010.pdf>> Acesso em: 22 de junho de 2024.

FRANCIS, G.S. et al. **The neurohumoral axis in congestive heart failure**. Ann. Intern. Med., vol.101, nº3, pp.370-7, 1984. DOI:<[10.7326/0003-4819-101-3-370](https://doi.org/10.7326/0003-4819-101-3-370)>

FUNG, J.W.; CHAN, J.Y.; YIP, G.W.; CHAN, W.W. et al. **Effect of left ventricular endocardial activation pattern on echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy**. Heart, vol.93, pp.432-7, 2007. DOI:<[10.1136/hrt.2007.115295](https://doi.org/10.1136/hrt.2007.115295)>

GOLDSMITH, S.R. **Arginine vasopressin antagonism in heart failure: current status and possible new directions**. J Cardiol., vol.74, nº1, pp.49-52, 2019. DOI:<[10.1016/j.jjcc.2019.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.03.001)>

GUO, J.; LI, L.; XIAO, G.; YE, T.; HUANG, X.; MENG, F. et al. **Remarkable response to cardiac resynchronization therapy via left bundle branch pacing in patients with true left bundle branch block**. Clinical Cardiology, vol.43, nº12, pp.1460-1468, 2020. DOI:<[10.1002/clc.23462](https://doi.org/10.1002/clc.23462)>

HARTLAGE, G.R. et al. **Prediction of response to cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing lead position and cardiovascular magnetic resonance derived wall motion patterns: a prospective cohort study**. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, vol.17, nº57, pp.1-10, 2015. DOI:<[10.1186/s12968-015-0158-5](https://doi.org/10.1186/s12968-015-0158-5)>

HEINSIMER, J.A. et al. **The beta-adrenergic receptor in heart failure**. Hosp. Pract., vol.18, nº11, pp.103-125, 1983. DOI:<[10.1080/21548331.1983.11702685](https://doi.org/10.1080/21548331.1983.11702685)>

HEIDENREICH, P.A. et al. **Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials**. J Am Coll Cardiol, vol.30, nº1, pp.27-34, 1997. DOI:<[10.1016/s0735-1097\(97\)00104-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00104-6)>

HURST, J.W.; FUSTER V. et al. **Hurst's the Heart**. New York: Mc Grew-Hill, Medical Publishing division, 2011.

IOVINO, M. et al. **Vasopressin in heart failure**. Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets, vol.18, nº5, pp.458-465, 2018. DOI:<[10.2174/1871530318666180212095235](https://doi.org/10.2174/1871530318666180212095235)>

JÚNIOR, A.S.M.; STIVAL, W.N.; LOPES, I.S.P. **Indicações da terapia de ressincronização cardíaca: discussão baseada em estudos recentes.** Journal of Cardiac Arrhythmias, vol.27, nº.1, pp.34–39, 2014. [LILACS | ID: lil-767317](#)

KRONBORG, M.B.; JOHANSEN, J.B.; RIAHI, S. et al. **Association between right ventricular lead position and clinical outcomes in patients with cardiac resynchronization therapy.** Europace, vol.20, pp.629-635, 2018. DOI:<[10.1093/europace/euw424](#)>

KONSTAM, M.A. et al. **Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function sub study.** Am Heart J, vol.139, nº6, pp.1081-1087, 2000. DOI:<[10.1067/mhj.2000.105302](#)>

LESYUK, W.; KRIZA, C.; KOLOMINKY-RABAS, P. **Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016.** BMC Cardiovasc Disord, vol.18, nº74, 2018. DOI:<[10.1186/s12872-018-0815-3](#)>

LEYVA, F.; NISAM, S.; AURICCHIO, A. **20 years of cardiac resynchronization therapy.** J Am Coll Cardiol, vol.64, nº10, 2014. DOI:<[10.1016/j.jacc.2014.06.1178](#)>

LECLERCQ, C.; WALTER, S.; LINDE, C.; CLEMENTY, J.; MARSHALL, A.J.; RITTER, P. et al. **Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation (MUSTIC-AF).** Eur Heart J, vol.23, nº22, pp.1780-7, 2002. DOI:<[10.1053/euhj.2002.3232](#)>

LECLERCQ, C.; HARE, J.M. **Ventricular resynchronization: current state of the art.** Circulation, vol.109, nº3, pp.296-9, 2004. DOI:< [10.1161/01.CIR.0000113458.76455.03](#)>

MANFREDI, J.A. et al. **Association between left ventricular ejection fraction post-cardiac resynchronization treatment and subsequent ICD therapy for sustained ventricular tachyarrhythmias.** Circ Arrhythm Electrophysiol, vol.6, nº2, pp.257-264, 2013. DOI:<[10.1161/CIRCEP.112.000214](#)>

MANOLIS, A.A. et al. **Neurohumoral activation in heart failure.** Int J Mol Sci, vol.23-24, nº20, pp.15472, 2023. DOI:<[10.3390/ijms242015472](#)>

MARTINS, C.N.G. et al. **Possíveis mecanismos dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca.** ABC Heart Fail Cardiomyop, vol.1, nº1, pp.33-43, 2021. DOI:<[10.36660/abchf.20210007](#)>

McMURRAY, J.J.V. et al. **Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.** N Engl J Med, vol.381, nº21, pp.1995-2008, 2019. DOI:<[10.1056/NEJMoa1911303](#)>

McMURRAY, J.J. et al. **Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure.** N Engl J Med, vol.371, nº11, pp.993-1004, 2014. DOI:<[10.1056/NEJMoa1409077](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077)>

MERCHANT, F. M. et al. **Interlead Distance and Left Ventricular Lead Electrical Delay Predict Reverse Remodeling During Cardiac Resynchronization Therapy.** Pacing and Clinical Electrophysiology, vol.33, nº5, pp.575-582, 2010. DOI:<[10.1111/J.1540-8159.2009.02624.X](https://doi.org/10.1111/J.1540-8159.2009.02624.X)>

MIRZOYEV, Z.; ANAVEKAR, N.S.; CHEN, H.H. **Renal and humoral pathophysiological actions of angiotensin II in congestive heart failure.** Timely Top. Med. Cardiovasc. Dis., vol.41, nº2, pp.129-39, 2005. DOI:<[10.1358/dot.2005.41.2.882663](https://doi.org/10.1358/dot.2005.41.2.882663)>

MORGAN, J.M.; DELGADO, V. **Lead positioning for cardiac resynchronization therapy: techniques and priorities.** EP Europace, vol.11, nº5, pp.22-28, 2009. DOI:<[10.1093/europace/eup306](https://doi.org/10.1093/europace/eup306)>

MESQUITA, E. T.; MENDES, A.P.; MOURA, L.; FIGUEIREDO NETO, J.A.; MARCONDES-BRAGA, F.G. et al. **Os desafios da insuficiência cardíaca ontem, hoje e amanhã, e os 20 anos do DEIC.** Arq Bras Cardiol, vol.116, nº2, pp.359-362, 2021. DOI:<[10.36660/abc.20201200](https://doi.org/10.36660/abc.20201200)>

MOSS, A.J.; HALL, W.J.; CANNOM, D.S.; KLEIN, H.; BROWN, M.W.; DAUBERT, J.P. et al. **Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events (MEDIT-CRT STUDY).** N Engl J Med, vol.361, pp.1329-38. DOI:<[10.1056/NEJMoa090643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa090643)>

NAGELE, M.P. et al. **Endocrine hormone imbalance in heart failure with reduced ejection fraction: A cross-sectional study.** Health Sci. Rep., vol.5, nº6, pp.e880, 2022. DOI:<[10.1002/hsr2.880](https://doi.org/10.1002/hsr2.880)>

NASSIF, M.E. et al. **Precision medicine for cardiac resynchronization: Predicting quality of life benefits for individual patients – An analysis from 5 clinical trials.** Circ Heart Fail, vol.10, nº10, pp.e004111, 2017. DOI:<[10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004111](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004111)>

PAIVA, B.T.C.; FISCHER, T.H.; BRACHMANN, J.; BUSCH, S. **Catheter ablation of atrial fibrillation – a key role in heart failure therapy?** Clinical Cardiology, vol.42, nº3, pp.400-405, 2019. DOI:<[10.1002/clc.23150](https://doi.org/10.1002/clc.23150)>

PASCUAL-FIGAL, D. et al. **Sacubitril-valsartan, clinical benefits and related mechanisms of action in heart failure with reduced ejection fraction. A review.** Front Cardiovasc Med, vol.11, nº8, p.754499, 2021. DOI:<[10.3389/fcvm.2021.754499](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.754499)>

PFEFFER, M.A. et al. **Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and**

ventricular enlargement trial (SAVE). N Engl Med, vol.327, nº10, pp.669-77, 1992. DOI:<[10.1056/NEJM199209033271001](https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271001)>

PITT, B. et al. **Effects of losartan versus captopril on. Mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study-ELITE II.** J Card Fail, vol.5, nº2, pp.146-54, 1999. DOI:< [10.1016/s1071-9164\(99\)90037-4](https://doi.org/10.1016/s1071-9164(99)90037-4)>

PITT, B. et al. **Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction.** N. Engl. J. Med., vol. 370, nº15, pp.1383-92, 2014. DOI:<[10.1056/NEJMoa1313731](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731)>

RECTOR, T.S. et al. **Predicting survival for na individual with congestive heart failure using the plasma norepinephrine concentration.** Am Heart J., vol. 114, nº1, pp.148-52, 1987. DOI:<[10.1016/0002-8703\(87\)90318-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(87)90318-8)>

REUTER, S.; GARRIGUE, S.; BAROLD, S.S.; JAIS, P.; HOCINI, M.; HASSAGUERRE, M.; CLEMENTY, J. **Comparison of characteristics in responders versus non- responders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure.** Am J Cardiol, vol.89, pp.346-350, 2002. DOI:<[10.1016/s0002-9149\(01\)02240-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02240-8)>

ROCHA, E.A. et al. **Quem São os Super-respondedores à Terapia de Ressincronização Cardíaca?** International Journal of Cardiovascular Sciences. vol.30, nº.1, pp.61–69, 2017. DOI:<[10.5935/2359-4802.20170020](https://doi.org/10.5935/2359-4802.20170020)>

ROHDE, L.E.; RASSI, S. & COLS. **Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda – Realização do Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) e Sociedade Brasileira de Vardiologia (SBC) – (2016-2017; 2018-2019).** Arq Bras Cardiol, vol.111, nº3, pp.436-539, 2018. DOI:<[10.5935/ABC.20180190](https://doi.org/10.5935/ABC.20180190)>

ROSSILLO, A.; VERMA, A.; SAAD, E.B.; CORRADO, A. et al. **Impac to f coronary sinus position on biventricular pacing: mortality and echocardiographic evaluation during long-term follow-up.** J Cardiovasc Electrophysiol, vol.15, nº10, pp.1120-5, 2004. DOI:<[10.1046/j.1540-8167.2004.04089.x](https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2004.04089.x)>

SERRANO JR. C.V. **Efficacy of aneurysmectomy in patients with severe left ventricular dysfunction: favorable short-and long-term results in ischemic cardiomyopathy.** Clinics, vol.65, nº10, pp.947-952, 2010. DOI:<[10.1590/S1807-59322010001000004](https://doi.org/10.1590/S1807-59322010001000004)>

SERRI, K.; LAFITTE, S.; AMYOT, R.; SAUVE, C.; ROUDAUT, R. **Echocardiographic evaluation of cardiac desynchrony.** Can. J. Cardiol., vol.23, nº4, pp.303-10, 2007. DOI:<[10.1016/s0828-282x\(07\)70760-2](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(07)70760-2)>

SCORZONI FILHO, A. **Terapia de ressincronização cardíaca nas cardiomiopatias chagásicas e não chagásicas.** Ribeirão Preto, 2018. Tese de Doutorado [Doutorado em Clínica

Cirúrgica]. Universidade Federal de São Paulo. DOI:<[10.11606/T.17.2018.TDE-24082018-104846](https://doi.org/10.11606/T.17.2018.TDE-24082018-104846)>

SHIMANO, M.; INDEN, Y.; YOSHIDA, Y. et al. **Does RV lead positioning provide additional benefit to cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure.** PACE, vol.29, pp.1096-1074, 2006. DOI:<[10.1111/j.1540-8159.2006.00500.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00500.x)>

SOGAARD, P.; EGEBLAD, H.; PEDERSEN, A.K.; KIM, W.Y.; KRISTENSEN, B.O.; HANSEN, P.S.; MORTENSEN, P.T. **Sequential versus simultaneous biventricular pacing.** Jam Coll Cardiol, vol.06, pp.2078-2084, 2002. DOI:<[10.1161/01.CIR.0000034512.90874.8E](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000034512.90874.8E)>

VAN DE VEIRE, N.R.; MARSAN, N.A.; SCHUIJF, J.D. et al. **Nonintensive imaging of cardiac venous anatomy with 64-slice multi-slice computed tomography and nonintensive assessment of left ventricular desynchrony by 3-dimensional tissue synchronization imaging in patients with heart failure scheduled for cardiac resynchronization therapy.** Am J Cardiol, vol.101, n°7, pp.1023-9, 2008. DOI:<[10.1016/j.amjcard.2007.11.052](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.052)>

VARDAS, P.E. et al. **Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association.** European Heart Journal, vol.28, n°18, p.2256–2295, 2007. DOI:<[10.1093/EURHEARTJ/EHM305](https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHM305)>

VASAN, R.S. et al. **Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction.** N Engl J Med, vol.336, n°19, pp.1350-5, 1997. DOI:<[10.1056/NEJM199705083361903](https://doi.org/10.1056/NEJM199705083361903)>

VASILIKI, V.G et al. **Digoxin therapy does not improve outcomes in patients with advanced heart failure on contemporary medical therapy.** Circulation: Heart Failure, vol.2, n°2, pp.90-7, 2009. DOI:<[10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.807032](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.807032)>

YOKOSHIKI, H.; MITSUYAMA, H.; WATANABE, M.; MITSUHASHI, T.; SHIMIZU, A. **Cardiac resynchronization therapy in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy.** Journal of Arrhythmia, vol.33, n°5, pp.410-416, 2017. DOI:<[10.1016/j.joa.2017.03.002](https://doi.org/10.1016/j.joa.2017.03.002)>

YPENBURG, C.; BOMMEL, R.J.; DELGADO, V.; MOLLEMA, S.A. et al. **Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy.** J Am Coll Cardiol. vol.52, n°17, pp.1402-9, 2008. DOI:<[10.1016/j.jacc.2008.06.046](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.06.046)>

YU, C-M.; YAT-SUN CHAN, F.R.C.P.; CHAU, E. et al. **Tissue doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure.** Circulation, vol.105, pp.438-445, 2002. DOI:<[10.1161/hc0402.102623](https://doi.org/10.1161/hc0402.102623)>

WALTER, E. M. D.; HETZER, R. **Surgical treatment concepts for heart failure.** HSR Proceedings in Intensive Care & Cardiovascular Anesthesia, vol.5, n°2, p.69, 2013. PMID: [23888227](#)

WIESBAUER, F.; BAYTAROGLU, C.; AZAR, D.; BLESSBERGER, H. **Echo doppler parameters predict response to cardiac resynchronization therapy.** European Journal of Clinical Investigation, vol.39, n°1, pp.1-10, 2009. DOI:<[10.1111/j.1365-2362.2008.02042.x](#)>

WONG, M. et al. **Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure Val-HeFT echocardiographic data.** J Am Coll Cardiol, vol.43, n°11, pp.2022-7, 2004. DOI:<[10.1016/j.jacc.2003.12.053](#)>

12. ANEXOS

12.1 CARTA CEP HOSPITAL PILAR



Curitiba, 24 de dezembro de 2021.

Prezado Dr. Luiz Cesar Guarita Souza,

Agradecemos o seu interesse em realizar atividades de pesquisa em conjunto com esta Instituição Hospitalar. Como é de conhecimento, trata-se de uma iniciativa recente com muito trabalho pela frente. Entre as atividades previstas a curto e médio prazo estão: (i) sistematizar a etapa de solicitação mediante o preenchimento de formulários com prazos e regras bem delineados; (ii) a constituição de um Comitê de Ética e Pesquisa próprio da Instituição;

Ressaltamos que o pesquisador deve se comprometer a k) a cumprir, a todo momento e de forma completa a Lei nº 13.709/2018, sobre proteção de dados, conforme aplicável ao tratamento de dados pessoais, inclusive nos meios digitais, com o objetivo de proteger os direitos fundamentais de liberdade e de privacidade obtidos em razão de eventual coleta e controle de dados nas pesquisas a serem desenvolvidas.

Independentemente dos resultados obtidos com o trabalho, o pesquisador se compromete a apresentar os mesmos ao Hospital e a Coordenação das atividades de pesquisa antes da submissão a publicação ou apresentação dos mesmos em quaisquer eventos.

O pesquisador não poderá fazer uso do nome ou de qualquer marca do Pilar Hospital e da Hospital Care, ou de suas acionistas ou afiliadas, para quaisquer fins, sem que haja o prévio e expresso consentimento. No entanto, tal regramento, não impedirá a publicação final dos resultados.

Anexa segue a carta com autorização e parceria do Hospital para envio a Comissão de Ética em Pesquisa de sua escolha.

À Direção e Coordenação de Ensino e Pesquisa
Pilar Hospital

Dr. Paulo Sérgio Matschinske
CRM/PR 4881
Diretor Técnico Hospital Pilar

Desembargador Hugo Simas, 322 - Bom Retiro - Curitiba - PR - CEP: 80520-250
(41) 3072-7272 | 99697-3897 | 99697-3870 | 99697-3874 | 99697-3875

12.2 MINNESOTA LIVING WITH HEART FAILURE QUESTIONNAIRE – MLHFQ.

Durante o último mês seu problema cardíaco o impediu de viver como você queria por quê?

	<u> </u> <u> </u> <u> </u>	<u> </u> <u> </u> <u> </u>	<u> </u> <u> </u> <u> </u>	<u> </u> <u> </u> <u> </u>	<u> </u> <u> </u> <u> </u>	<u> </u> <u> </u> <u> </u>	<u> </u> <u> </u> <u> </u>
	Pré	6m	12m	18m	24m	36m	48m
1. Causou inchaço em seus tornozelos e pernas	()	()	()	()	()	()	()
2. Obrigando você a sentar ou deitar para descansar durante o dia	()	()	()	()	()	()	()
3. Tornando sua caminhada e subida de escadas difícil	()	()	()	()	()	()	()
4. Tornando seu trabalho doméstico difícil	()	()	()	()	()	()	()
5. Tornando suas saídas de casa difícil	()	()	()	()	()	()	()
6. Tornando difícil dormir bem a noite	()	()	()	()	()	()	()
7. Tornando seus relacionamentos ou atividades com familiares e amigos difícil	()	()	()	()	()	()	()
8. Tornando seu trabalho para ganhar a vida difícil	()	()	()	()	()	()	()
9. Tornando seus passatempos, esportes e diversão difícil	()	()	()	()	()	()	()
10. Tornando sua atividade sexual difícil	()	()	()	()	()	()	()
11. Fazendo você comer menos as comidas que você gosta	()	()	()	()	()	()	()
12. Causando falta de ar	()	()	()	()	()	()	()
13. Deixando você cansado, fatigado ou com pouca energia	()	()	()	()	()	()	()
14. Obrigando você a ficar hospitalizado	()	()	()	()	()	()	()
15. Fazendo você gastar dinheiro com cuidados médicos	()	()	()	()	()	()	()
16. Causando a você efeitos colaterais das medicações	()	()	()	()	()	()	()
17. Fazendo você sentir-se um peso para familiares e amigos	()	()	()	()	()	()	()
18. Fazendo você sentir uma falta de auto controle na sua vida	()	()	()	()	()	()	()
19. Fazendo você se preocupar	()	()	()	()	()	()	()
20. Tornando difícil você concentrar-se ou lembrar-se das coisas	()	()	()	()	()	()	()
21. Fazendo você sentir-se deprimido	()	()	()	()	()	()	()

NÃO

MUITO
POUCO

DEMAIS

0

1

2

3

4

5